

# Guia de lípidis i risc cardiovascular



Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent:

Franzi Sisó A (coordinadora), Armengol Alegre J, Baena Díez JM, Barceló Colomer E, Ciurana Misol R, Esteve Lafuente E, Fayet Pérez A, et al. *Guia de lípids i risc cardiovascular*  
[En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2021

Disponible a:

[http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia\\_lipids\\_i\\_risc\\_cardiovascular.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_lipids_i_risc_cardiovascular.pdf)

Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

© Institut Català de la Salut, 2021

Edició: Institut Català de la Salut

3a edició: març 2021

Propera revisió: 2026

**Direcció del projecte:**

Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament.

Direcció Assistencial d'Atenció Primària

**Coordinació:**

Alícia Franzi Sisó

**Secretaria tècnica:**

Judith Abizanda Garcia

Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament

**Coordinació editorial:**

Gabinet de Comunicació

Direcció de Comunicació i Responsabilitat Social Corporativa



**Avís legal**

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a la pàgina web de [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

## **Autors**

Joan Armengol Alegre	Medicina de família. CAP Dr. Agustí Garriga
José Miguel Baena Díez	Medicina de família. CAP La Marina
Estrella Barceló Colomer	Farmacologia clínica. SAP Muntanya
Ramon Ciurana Misol	Medicina de família. CAP La Mina
Eduardo Esteve Lafuente	Endocrinologia. Hospital Josep Trueta
Anna Fayet Pérez	Farmàcia hospitalària. Hospital Josep Trueta
Alícia Franzi Sisó	Farmàcia d'atenció primària. SAP Vallès Occidental
M. Rosa García Cerdán	Infermeria. CAP Camps Blancs
Josep M. Hernández Anguera	Medicina de família. CAP Falset
Iñaki Marina Clopés	Medicina interna. Hospital de Viladecans
Toni Plana Blanco	Medicina de família. CAP Balàfia-Pardinyes-Secà de Sant Pere
Rafel Ramos Blanes	Medicina de família. USR Girona
Esther Ribes Murillo	Farmàcia d'atenció primària. SAP Lleida
M. Àngels Ríos Rodríguez	Infermeria. CAP Vilanova del Vallès
Betlem Salvador González	Medicina de família. CAP La Florida
Eugènia Santacana Juncosa	Farmàcia hospitalària. Hospital de Bellvitge
Pascual Solanas Saura	Medicina de família. CAP Montilivi
Pere Simonet Aineto	Medicina de família. CAP Viladecans 2
Jordi Vilaseca Canals	Medicina de família. ABS Sant Josep. CAP Just Oliveras

## **Coordinació**

Alícia Franzi Sisó	Farmàcia d'atenció primària. SAP Vallès Occidental
--------------------	---

# Índex de continguts

<b>Glossari</b> .....	<b>8</b>
<b>Presentació</b> .....	<b>10</b>
<b>1/Objectius de la guia</b> .....	<b>11</b>
<b>2/Introducció</b> .....	<b>12</b>
<b>3/Metodologia</b> .....	<b>14</b>
<b>4/Punts clau i resum de recomanacions</b> .....	<b>17</b>
<b>5/Definició de les dislipèmies i nivells de prevenció</b> .....	<b>37</b>
<b>6/Cribratge i diagnòstic de les dislipèmies</b> .....	<b>41</b>
<b>6a. Cribratge de la dislipèmia</b> .....	<b>41</b>
Pregunta clínica: <i>Com s'ha de fer el cribratge de la dislipèmia?</i> .....	<b>41</b>
<b>6b. Diagnòstic de les dislipèmies</b> .....	<b>43</b>
Classificació de les dislipèmies .....	<b>43</b>
<b>7/Avaluació del risc cardiovascular</b> .....	<b>49</b>
<b>7a. Càlcul del risc cardiovascular</b> .....	<b>49</b>
Pregunta clínica 1: <i>Quina taula d'RCV és la més adequada per utilitzar en la població general del nostre entorn?</i> .....	<b>49</b>
Pregunta clínica 2: <i>En quins casos no es pot aplicar o no es recomana aplicar les taules REGICOR?</i> .....	<b>50</b>
Pregunta clínica 3: <i>Quin és el punt de tall per a recomanar la intervenció terapèutica?</i> .....	<b>52</b>
<b>7b. Prevenció primària</b> .....	<b>53</b>
Pregunta clínica 1: <i>Quines són les indicacions de tractament farmacològic en prevenció primària?</i> .....	<b>53</b>
Pregunta clínica 2: <i>Quines són les xifres objectiu del colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (cLDL) en la prevenció primària en pacients no diabètics?</i> .....	<b>57</b>
<b>7c. Prevenció secundària</b> .....	<b>59</b>
Pregunta clínica 1: <i>Cal tractar amb estatines tots els pacients amb la malaltia cardiovascular (CV) establerta?</i> .....	<b>59</b>

Pregunta clínica 2: <i>Cal fixar objectius de control del cLDL en els pacients en prevenció secundària?</i> .....	61
Pregunta clínica 3: <i>Quan s'ha d'iniciar el tractament amb estatines en pacients amb síndrome coronària aguda?</i> .....	67
Pregunta clínica 4: <i>Quina dosi d'estatina es recomana en pacients amb síndrome coronària aguda?</i> .....	68
Pregunta clínica 5: <i>Cal tractar precoçment amb estatines els pacients en la fase aguda de l'ictus?</i> .....	71
<b>8/Mesures no farmacològiques</b> .....	73
Pregunta clínica 1: <i>Són efectives les modificacions de l'estil de vida que afecten el perfil lipídic en la reducció de la morbiditat CV en prevenció primària i secundària?</i> .....	73
Pregunta clínica 2: <i>Són eficaços els aliments funcionals en el tractament de les persones amb dislipèmies?</i> .....	84
Pregunta clínica 3: <i>Quines intervencions són més eficaces per aconseguir modificar l'estil de vida en pacients amb dislipèmies?</i> .....	88
<b>9/Tractament farmacològic</b> .....	96
Pregunta clínica 1: <i>Quin és el tractament hipolipemiant més eficaç en la prevenció de la malaltia cardiovascular?</i> .....	96
Pregunta clínica 2: <i>Quina és l'estatina d'elecció en prevenció primària i prevenció secundària?</i> .....	97
Pregunta clínica 3: <i>Quin és el tractament hipolipemiant recomanat en cas de contraindicació o intolerància a les estatines?</i> .....	103
Pregunta clínica 4: <i>Cal tractar amb hipolipemiants persones amb cHDL baix?</i> .....	112
Pregunta clínica 5: <i>Quin és l'abordatge farmacològic de la hipertrigliceridèmia?</i> .....	113
Pregunta clínica 6: <i>Està indicat el tractament combinat d'estatines amb un altre fàrmac en pacients amb elevat risc cardiovascular o en prevenció secundària?</i> .....	116
Pregunta clínica 7: <i>Quin és el posicionament terapèutic dels iPCSK9?</i> .....	118
Pregunta clínica 8: <i>Quins són els efectes secundaris importants de les estatines?</i> ....	120
Pregunta clínica 9: <i>Quins són els efectes secundaris importants dels fibrats?</i> .....	124
Pregunta clínica 10: <i>Quins són els efectes secundaris importants dels fàrmacs inhibidors de la PCSK9?</i> .....	125
<b>10/Tractament en grups especials</b> .....	128
<b>10a. Diabetis mellitus</b> .....	128
Pregunta clínica 1: <i>Quan s'ha d'iniciar el tractament farmacològic hipolipemiant en pacients amb DM1 i amb DM2 en prevenció primària?</i> .....	128
Algoritme de tractament de la diabetis tipus 2 .....	132
Pregunta clínica 2: <i>Quins són els objectius de tractament en prevenció primària i en prevenció secundària en els pacients amb diabetis mellitus tipus 1 i tipus 2?</i> ....	133
Pregunta clínica 3: <i>Quin és el tractament d'elecció en pacients amb diabetis?</i> .....	136

<b>10b. Malaltia renal crònica</b>	<b>139</b>
Pregunta clínica 1: <i>Quan s'ha d'iniciar el tractament hipolipemiant en persones amb malaltia renal crònica en prevenció primària?</i>	<b>139</b>
Pregunta clínica 2: <i>Quina és l'evidència del tractament hipolipemiant en persones amb malaltia renal crònica?</i>	<b>141</b>
Pregunta clínica 3: <i>Quin és l'objectiu a assolir en persones amb malaltia renal crònica tractades amb hipolipemiant en prevenció primària?</i>	<b>142</b>
<b>10c. Gent gran</b>	<b>142</b>
Pregunta clínica 1: <i>En persones de més de 74 anys, està indicada la prevenció primària amb estatines?</i>	<b>142</b>
Pregunta clínica 2: <i>En persones de més de 74 anys, està indicada la prevenció secundària amb estatines?</i>	<b>147</b>
Pregunta clínica 3: <i>Podria estar indicada l'adequació i/o desprescripció d'estatines en persones de més de 74 anys?</i>	<b>148</b>
<b>10d. Infància, adolescència i joventut</b>	<b>152</b>
Pregunta clínica 1: <i>Hem de determinar el perfil lipídic en la infància?</i>	<b>152</b>
Pregunta clínica 2: <i>En quins casos hem de fer cribratge selectiu de dislipèmia en la infància?</i>	<b>153</b>
Pregunta clínica 3: <i>Quan i com s'ha de tractar la dislipèmia en la infància i en l'adolescència?</i>	<b>154</b>
Pregunta clínica 4: <i>Quin ha de ser el maneig de la dislipèmia en persones adultes joves (18-35 anys)?</i>	<b>156</b>
<b>10e. VIH</b>	<b>157</b>
Pregunta clínica: <i>Com s'ha de calcular el risc coronari en els pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH)?</i>	<b>157</b>
<b>11/Seguiment del pacient o la pacient amb dislipèmia</b>	<b>159</b>
Pregunta clínica 1: <i>Qui ha de fer el seguiment del pacient o la pacient amb dislipèmia?</i>	<b>159</b>
Pregunta clínica 2: <i>Quin és el contingut del seguiment?</i>	<b>160</b>
Pregunta clínica 3: <i>Amb quina periodicitat s'ha de fer l'analítica de control del perfil lipídic?</i>	<b>161</b>
Pregunta clínica 4: <i>S'ha d'avaluar sistemàticament l'ALT en pacients amb tractament hipolipemiant?</i>	<b>162</b>
Pregunta clínica 5: <i>S'ha d'avaluar sistemàticament la CK en pacients amb tractament hipolipemiant?</i>	<b>163</b>
Pregunta clínica 6: <i>S'ha de fer de manera sistemàtica un cribratge de diabetis mellitus?</i>	<b>164</b>
<b>12/Criteris de derivació</b>	<b>166</b>
Pregunta clínica 1: <i>Quins pacients s'han de derivar des de l'atenció primària a l'atenció hospitalària?</i>	<b>166</b>

<b>13/Resum del tractament en prevenció primària i algoritmes de seguiment .....</b>	<b>167</b>
Hipercolesterolèmia i prevenció primària. Indicacions de tractament farmacològic.....	167
<b>Annexos .....</b>	<b>70</b>
Annex 1. Classificació d'estatines segons la reducció de cLDL esperat.....	170
Annex 2. Fàrmacs hipolipemiants. Principals característiques.....	171
Annex 3. Fàrmacs hipolipemiants. Pautes i ajustaments en la insuficiència renal i hepàtica.....	175
Annex 4. Interaccions farmacològiques. Taula orientativa .....	179
Annex 5. Contraindicacions i precaucions dels fàrmacs hipolemiants .....	183
<b>Bibliografia .....</b>	<b>185</b>
<b>Bibliografia dels annexos .....</b>	<b>210</b>

# Glossari

AC	Assajos clínics
AIT	Accident isquèmic transitori
ALT	Alanina-aminotransferasa
AVC	Accident cerebrovascular
cHDL	Colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat
CI	Claudicació intermitent
CK	Creatina-cinasa
cLDL	Colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DM	Diabetis mellitus
FGe	Filtrat glomerular estimat
FRCV	Factors de risc cardiovascular
GPC	Guia de pràctica clínica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HF	Hipercolesterolèmia familiar
HFH	Hipercolesterolèmia familiar heterozigota
HR	<i>Hazard ratio</i> (quocient de riscos instantanis)
HTA	Hipertensió arterial
IAM	Infart agut de miocardi
IC	Insuficiència cardíaca
IMC	Índex de massa corporal
ITB	Índex turmell-braç
LSN	Límit superior de la normalitat
MACA	Malaltia crònica en estat avançat
MRC	Malaltia renal crònica
NNT	Nombre necessari de pacients a tractar



OR	<i>Odds ratio</i> (oportunitat relativa)
PAD	Pressió arterial diastòlica
PAS	Pressió arterial sistòlica
QAC	Quocient d'albúmina creatinina
RC	Risc coronari
RCV	Risc cardiovascular
RR	Risc relatiu
SCA	Síndrome coronària aguda
TG	Triglicèrids
VIH	Virus de la immunodeficiència humana

# Presentació

L'Institut Català de la Salut es complau a presentar una nova edició de la *Guia de lípids i risc cardiovascular*.

Aquesta nova edició neix de la necessitat d'actualitzar el contingut i les recomanacions de l'anterior *Guia del colesterol i risc coronari*.

Els autors han dut a terme una revisió de l'evidència científica actualment disponible sobre la matèria i han traslladat aquest coneixement a un seguit de recomanacions per a la pràctica clínica diària amb la finalitat d'orientar els nostres professionals en la presa de decisions, així com de donar resposta a les preguntes i situacions relacionades amb el maneig dels lípids i el risc cardiovascular que sorgeixen en la consulta de l'atenció primària.

Compartim el criteri que el nostre compromís amb els ciutadans per una atenció assistencial de qualitat ha d'estar fonamentat, principalment, en criteris científics, així com en la decisió compartida amb cada persona a l'hora de prescriure qualsevol recomanació o teràpia. És per això que aquesta guia, com també les recomanacions que s'hi inclouen, vol ser una eina de suport per desenvolupar la tasca assistencial diària. Tanmateix, serà cada professional qui haurà de decidir de manera consensuada amb els pacients el tractament que cal seguir, d'acord amb les necessitats i característiques individuals.

Esperem, doncs, que aquesta *Guia de lípids i risc cardiovascular* us sigui útil, us serveixi per construir i difondre coneixement i millori el vostre desenvolupament professional.

Aquesta publicació ha estat possible gràcies a l'esforç i el treball intens desplegat per un grup multidisciplinari de professionals de la nostra institució. Volem agrair la participació de tots els qui han treballat en el projecte, ja que la seva valuosa contribució permetrà millorar la qualitat assistencial als nostres centres d'atenció primària, oferir un millor servei a la ciutadania i, per tant, millorar la qualitat de vida dels nostres pacients.

**Josep Maria Argimon Pallàs**

Director gerent

**Yolanda Lejardi Estévez**

Directora d'Atenció Primària i a la Comunitat

# 1/Objectius de la guia

**L'objectiu general** d'aquesta guia és disposar d'unes recomanacions basades en l'evidència científica sobre el maneig dels lípids segons el risc cardiovascular (RCV). Aquesta guia engloba tot el procés assistencial i inclou els objectius comuns per tal d'augmentar la qualitat assistencial i disminuir la variabilitat assistencial en l'abordatge dels lípids i l'RCV.

Els **objectius específics** són el següents:

1. Actualitzar els coneixements dels professionals en la valoració de la hipercolesterolèmia i del risc coronari.
2. Emetre recomanacions per a l'abordatge de la dislipèmia diferenciant les activitats pròpies de prevenció primària i secundària.
3. Establir criteris de diagnòstic, seguiment, tractament i de derivació.

## 2/Introducció

Els anys transcorreguts entre la darrera edició de la *Guia del colesterol i risc coronari* justifiquen que se n'hagi de fer una nova edició que reculli l'anàlisi de l'evidència de què es disposa actualment.

L'encàrrec als redactors ha estat prendre com a base la *Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular* i actualitzar les recomanacions mitjançant l'anàlisi de les publicacions posteriors a la cerca bibliogràfica de la guia.<sup>1</sup>

S'han analitzat les publicacions més importants, així com les referenciades a les diverses guies publicades a partir de la guia base, sota un prisma d'anàlisi basat en la metodologia de la *SIGN* i tenint en compte la nostra realitat epidemiològica i de sistema sanitari.

Aquesta guia fa unes recomanacions generals per a la major part de la població que, en alguns aspectes, divergeixen de les recomanacions d'algunes societats científiques o d'altres guies internacionals. Cal aclarir les discrepàncies d'algunes de les recomanacions per dos aspectes fonamentals:

1. Algunes de les guies de pràctica clínica publicades a les revistes de més impacte són guies que no sempre es basen en una revisió sistemàtica de l'evidència científica i moltes recomanacions responen a criteris de consens o d'acord amb els seus signants que no sempre recolzen en evidència científica, de qualitat. A més, traslladar la investigació clínica a la pràctica diària pot conduir a interpretacions diferents.<sup>2</sup>
2. En guies internacionals recents del nostre àmbit (com la *Guia de la Societat Europea de Cardiologia* i de la *Societat Europea d'Ateroesclerosi*), es considera que la informació provinent de metanàlisis exploratòries (perquè no analitzen com a resultat principal el resultat principal dels estudis) i altres tipus d'estudis d'incorporació recent com els estudis de randomització mendeliana, és assimilable a la dels assajos clínics i metanàlisis en el sentit estricte de la paraula. Aquesta guia no ho ha considerat així d'acord amb la metodologia de *SIGN* i la resta de literatura científica.<sup>3</sup>

A més a més, s'han dut a terme suggeriments per a la recerca, ja que no hi ha una resposta clara a totes les preguntes. Considerem que donar per tanca-

des qüestions no clarament respostes pot donar lloc a una manca d'interès per a poder donar una evidència suficient en un futur.

Tot i el que s'ha comentat, el grup redactor d'aquesta guia ha intentat donar recomanacions —en situacions on no hi ha una clara evidència i deixant clar que és un consens— en diverses situacions clíniques concretes, que remarquen l'escassa evidència disponible i tenen en compte dades epidemiològiques del nostre entorn i la necessitat de compartir aquesta informació amb els pacients.

Pel que fa a totes les recomanacions que es proposen en aquesta guia, caldria aplicar-les en un context de decisions compartides amb el pacient, i informar sobre les diferents opcions disponibles, els pros, els contres, els beneficis i els riscos; avaluar-ne la decisió final conjuntament i tenir en compte la que s'adapti millor a les necessitats i expectatives de la persona.

## 3/Metodologia

### Procés d'elaboració de la *Guia de pràctica clínica*

Per a la confecció d'aquesta *Guia de pràctica clínica* (GPC) s'han seguit els passos que es descriuen en el document *Directrius* per elaborar les guies de pràctica clínica disponible a la pàgina web: (<http://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/guies-de-practica-clinica>).

La *Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular* s'ha utilitzat com a document de base per actualitzar tota l'evidència disponible a partir de la seva publicació. ([https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_567\\_Lipidos\\_Osteba\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf)). Per aquest motiu, s'ha decidit estructurar aquesta guia en format de preguntes clíniques.

Per a cada pregunta clínica s'ha fet un resum de les recomanacions de les GPC (guia base i les publicades posteriorment), de l'evidència disponible publicada i les recomanacions que se'n deriven d'aquesta evidència (assajos clínics, metanàlisis i estudis observacionals). En les recomanacions derivades de la revisió de l'evidència publicada que han donat lloc a més controvèrsia s'hi especifiquen les limitacions de la recomanació i/o el perfil de pacients en què no es pot aplicar per tal d'arribar al major consens possible.

### Cerca bibliogràfica

El procés de cerca bibliogràfica ha començat a partir del moment de publicació de la guia base (des de l'abril de 2017 fins a l'octubre de 2019).

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica restringida a revisions sistemàtiques, metanàlisis i guies de pràctica clínica en les bases de dades de Medline, Embase i Cochrane Library.

També s'ha fet una cerca bibliogràfica per recollir informació addicional que prioritza la selecció d'assajos clínics en cas d'avaluar eficàcia o efectivitat i selecciona altres tipus d'estudis quan es recollia informació sobre prevalences i d'altres factors de risc, pronòstic o seguretat (efectes indesitjats i interaccions) dels medicaments. En el cas dels assajos clínics, s'han seleccionat preferentment aquells que avaluessin l'impacte de les intervencions sobre la morbidimortalitat.

Se n'han exclòs revisions narratives, estudis amb dissenys de sèries de casos sense un grup a comparar, o sense comparació abans i després, descripció de casos, resums i comunicacions a congressos.

## Elaboració de recomanacions

Les definicions dels nivells d'evidència científica i la classificació de les recomanacions utilitzades en aquesta GPC es basen en els criteris SIGN ([https://www.sign.ac.uk/assets/sign50\\_2019.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2019.pdf)).

En aquestes recomanacions s'ha especificat quines són les de consens, en el cas que l'evidència disponible sigui dèbil, discordant o en aquelles situacions en què no n'hi hagi.

### Nivells d'evidència científica i grau de les recomanacions utilitzades\*

<b>Taula 1/Classificació dels nivells d'evidència científica</b>	
<b>Nivell</b>	<b>L'evidència científica prové de:</b>
1++	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics controlats aleatoris (ACC) o d'ACC de gran qualitat i amb un risc molt baix de tenir biaixos.
1+	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics controlats aleatoris (ACC) o d'ACC ben fets i amb un risc baix de tenir biaixos.
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics controlats aleatoris (ACC) o d'ACC amb un risc alt de tenir biaixos.
2++	Revisions sistemàtiques de gran qualitat d'estudis de cohorts o casos i control, estudis de cohorts o casos i control de gran qualitat amb risc molt baix de tenir biaixos per factors de confusió o atzar i amb altes probabilitats que la relació sigui causal.
2+	Estudis de cohorts o casos i control ben realitzats, amb risc baix de tenir biaixos per factors de confusió o atzar i amb moderades probabilitats que la relació sigui causal.
2-	Estudis de cohorts o casos i control amb alt risc de tenir biaixos per factors de confusió o atzar i un risc significatiu que la relació no sigui causal.
3	Estudis no analítics (estudis descriptius no experimentals ben dissenyats, series de casos...).
4	Opinions d'experts

**Taula 2/Classificació del grau de les recomanacions**

Grau	Recomanació
A	Requereix almenys una metaanàlisi, revisió sistemàtica o assaig clínic controlat aleatori classificat com a 1++ que sigui aplicable a la població diana o una revisió sistemàtica d'ACC o una evidència basada en estudis classificats com a 1+, aplicables a la població diana que mostrin una consistència global en els resultats.
B	Requereix disposar d'estudis classificats com a 2++ aplicables a la població diana que mostrin una consistència global en els resultats o extrapolacions de l'evidència d'estudis classificats com 1++ o 1+.
C	Requereix disposar d'evidència obtinguda d'estudis classificats com a 2+ aplicables a la població diana que mostrin una consistència global en els resultats o evidència extrapolada d'estudis classificats com a 2++.
D Consens	Nivell d'evidència 3 o 4 o evidència extrapolada d'estudis classificats com a 2+.

\* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).



## 4/Punts clau i resum de recomanacions

### Cribratge de la dislipèmia

#### Com s'ha de fer el cribratge de la dislipèmia?

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	Població diana: homes $\geq 40$ anys i dones $\geq 45$ anys sense FRCV coneguts, o abans en les persones amb FRCV.
Punt de bona pràctica clínica	Eina de cribratge: CT i cHDL.
Punt de bona pràctica clínica	Perfil lipídic complet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el CT és elevat (<math>&gt; 200</math> mg/dl).</li> <li>• Pacients diabètics.</li> <li>• En prevenció secundària.</li> </ul>
Punt de bona pràctica clínica	Periodicitat: 4 anys.

### Càlcul del risc cardiovascular (RCV)

#### 1/ Quina taula d'RCV és la més adequada per utilitzar en la població general del nostre entorn?

Grau de recomanació	Recomanació
B	Cal aconsellar l'ús de la taula REGICOR en prevenció primària en la població general fins als 74 anys.

## 2/ En quins casos no es pot aplicar o no es recomana aplicar les taules REGICOR?

Grau de recomanació	Recomanació
B	Malaltia CV establerta.
B	Hipercolesterolèmia familiar (HF).
B	cLDL $\geq$ 220 mg/dl. Entre 190 i 219 mg/dl, cal descartar HF. PAS > 180 o PAD > 110 mmHg.
B	< 35 anys > 74 anys.
B	DM1.

## 3/ Quin és el punt de tall per a recomanar la intervenció terapèutica?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Es recomana el 10% com a punt de tall per fer la intervenció farmacològica, amb una actuació prèvia sobre els altres FRCV.

## Prevenió primària

### 1/ Quines són les indicacions de tractament farmacològic en prevenció primària?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Es recomana considerar el tractament farmacològic quan l'RC sigui $\geq 10\%$ .
C	Si el cLDL és $\geq 190$ mg/dl (pacients $\leq 75$ anys), cal descartar una HF i individualitzar l'actuació segons l'edat i els altres FRCV.
Consens	Es recomana individualitzar i considerar el tractament farmacològic en riscos més baixos (7-10%), quan coexisteixen factors de risc no considerats a la taula REGICOR (antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç, calci coronari anormal, PCR ultrasensible elevada).
B	Davant la presència d'un ITB $\leq 0,9$ asimptomàtic, és recomanable que es reclassifiqui el risc com a risc alt.
Consens	En les hipertrigliceridèmies $\geq 1.000$ mg/dl és recomanable iniciar un tractament farmacològic per prevenir la pancreatitis aguda. Si els nivells de TG són $> 500$ mg/dl, és recomanable iniciar el tractament si no es respon a mesures no farmacològiques.
Consens	En DM, s'ha d'individualitzar i considerar el tractament farmacològic en riscos més baixos del 10% (vegeu l'apartat de DM).
Consens	En MRC es recomana individualitzar i considerar el tractament farmacològic en riscos més baixos del 10% (vegeu l'apartat d'MRC).

## 2/ Quines són les xifres objectiu de cLDL en la prevenció primària en pacients no diabètics?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	No hi ha una proposta de xifres d'objectiu terapèutic.
Consens	Per valorar la resposta al tractament, es recomana fer-ho en funció del cLDL.
Consens	Cal que es consideri i s'individualitzi la intensificació del tractament si la reducció del cLDL obtinguda no arriba al 30% del valor basal o el cLDL > 130 mg/dl.
Consens	Una estratègia centrada en el/la pacient implica l'ús d'estatines a dosis moderades en la majoria de casos. Si es vol reduir més el cLDL, cal fer-ho a partir de decisions compartides, tenint en compte que l'evidència és limitada.

## Prevenció secundària

### 1/ Cal tractar amb estatines tots els pacients amb la malaltia cardiovascular establerta?

Grau de recomanació	Recomanació
A	Per sota dels 82 anys, cal tractar tots els pacients amb malaltia coronària establerta amb estatines independentment del seu nivell de CT o cLDL.
C	Per sota dels 82 anys, cal tractar els pacients amb malaltia cerebrovascular isquèmica aterotrombòtica amb estatines independentment del seu nivell de CT o cLDL.
A	Per sota dels 82 anys, cal tractar els pacients amb claudicació intermitent i comorbiditat associada (cardiopatia isquèmica, diabetis tipus 2 o malaltia cerebrovascular) amb estatines independentment del seu nivell de CT o cLDL.

C	Per sota dels 82 anys, cal tractar els pacients amb claudicació intermitent sense comorbiditat amb estatines independentment del seu nivell de CT o cLDL.
Consens	A partir dels 82 anys s'ha d'individualitzar el tractament en funció de la qualitat i expectatives de vida del pacient (vegeu l'apartat de gent gran).

## 2/ Cal fixar objectius de control del cLDL en els pacients en prevenció secundària?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	No es recomana una única xifra de cLDL concreta per a tots els pacients en prevenció secundària.
Consens	En pacients en prevenció secundària estables no considerats de risc molt alt (vegeu-ne la recomanació següent), després de comprovar un bon compliment del tractament i de les mesures de canvi d'estil de vida, si no s'ha assolit una reducció del 50% dels nivells de cLDL inicials o un cLDL < 100 mg/dl, es pot indicar un tractament amb dosis elevades d'estatines després d'un procés de decisió compartida amb el pacient, donada la poca evidència existent.
Consens	<p>Els pacients en prevenció secundària i amb qualsevol de les característiques següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esdeveniments recurrents (&gt; 1 episodi d'SCA, hospitalització per clínica isquèmica, revascularitzacions per clínica isquèmica).</li> <li>• Esdeveniments en més d'un territori vascular.</li> <li>• Diabetis mellitus.</li> <li>• MRC amb FGe inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o QAC ≥ 30 mg/g.</li> <li>• Hipercolesterolèmia familiar.</li> </ul> <p>Es consideren pacients de molt alt risc cardiovascular, i per a disminuir el seu risc residual, es pot valorar una intensificació del tractament per aconseguir un objectiu de cLDL al voltant o per sota de 70 mg/dl, després d'un procés de decisió compartida amb el pacient.</p>

### 3/ Quan s'ha d'iniciar el tractament amb estatines en pacients amb síndrome coronària aguda?

Grau de recomanació	Recomanació
A	S'ha d'iniciar el tractament amb estatines en els primers dies de l'ingrés d'un/a pacient amb síndrome coronària aguda, independentment de les xifres basals de colesterol.

### 4/ Quina dosi d'estatina es recomana en pacients amb síndrome coronària aguda?

Grau de recomanació	Recomanació
A	Es recomana el tractament amb estatines d'alta intensitat en pacients amb síndrome coronària aguda, independentment de les xifres basals de colesterol.
Consens	S'ha de considerar una dosi més baixa d'estatines en pacients amb risc alt d'efectes adversos per interaccions: edat avançada, polimedicació, insuficiència renal i hepatopatia o insuficiència hepàtica, IMC baix.

### 5/ Cal tractar precoçment amb estatines els pacients en la fase aguda de l'ictus?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Es recomana tractar els pacients amb estatines després de les dues primeres setmanes d'un episodi d'AVC o AIT.

## Mesures no farmacològiques

### 1/ Són efectives les modificacions de l'estil de vida que afecten el perfil lipídic en la reducció de la morbimortalitat cardiovascular en prevenció primària i secundària?

Grau de recomanació	Recomanació
A	No fumar.
A	Seguir una dieta tipus mediterrània.
A	Consumir entre tres i set racions de fruita seca, preferentment crua sense sal, per setmana (una ració són 25 g, pes net, sense closca, equivalent a un grapat amb la mà tancada) en substitució de greixos saturats.
A	Substituir el consum d'àcids grassos saturats o l'excés hidrats de carboni per àcids grassos poliinsaturats i àcids grassos monoinsaturats.
B	Reduir el consum d'aliments que continguin àcids grassos saturats en excés i els que puguin contenir compostos nocius (mantega i algunes carns processades).
B	Evitar la ingesta d'àcids grassos trans. No superar l'1% de l'energia total diària.
B	Consumir peix o marisc un mínim de 3 dies per setmana, especialment el peix blau pel seu contingut en àcids grassos poliinsaturats omega-3.
B	Es pot consumir fins a 1 ou al dia.
B	Consumir diàriament aliments amb alt contingut en fibra (25-30 g/dia).
A	Es pot consumir xocolata negra (preferentment $\geq 70\%$ de cacau) entre dues i tres racions de 30 g per setmana.
A	Consum diari amb moderació de cafè (entre 3-5 tasses/dia) o te.
B	Practicar activitat física diària d'intensitat moderada de 30-40 minuts, un mínim de 5 dies per setmana.
B	Evitar el consum d'alcohol.
Consens	Fomentar l'estil de vida saludable en persones amb obesitat o sobrepès.

## 2/ Són eficaços els aliments funcionals en el tractament de les persones amb dislipèmies?

Grau de recomanació	Aliment	Recomanació
A	Àcids grassos omega-3	No és recomanable utilitzar suplementes d'omega-3 per disminuir la morbiditat cardiovascular, ni en prevenció primària ni secundària.
Consens	Fitosterols	No és recomanable utilitzar suplementes de fitosterols en la prevenció de malaltia cardiovascular.
Consens	Llevat d'arròs vermell	No és recomanable utilitzar el llevat d'arròs vermell.
Consens	Berberina	No és recomanable el seu ús de manera sistemàtica, atès que en manquen estudis rellevants.

## 3/ Quines intervencions són més eficaços per aconseguir modificar l'estil de vida en pacients amb dislipèmies?

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	S'han d'aplicar les estratègies d'intervenció continuada d'intensitat baixa-alta, principalment en les consultes d'infermeria basades en el consell dietètic i/o promoció d'estils de vida saludables (activitat física, consell antitabac, consum d'alcohol).
Punt de bona pràctica clínica	S'han de seleccionar aquelles estratègies que s'adaptin millor a les preferències, estils de vida i valors dels pacients.
Punt de bona pràctica clínica	Es recomana aplicar l'estratègia de les 5 A (Avaluar, Aconsellar, Acordar, Ajudar i Assegurar).
Consens	Els continguts de l'educació sanitària es poden administrar de manera individual o grupal (activitat comunitària).



## Tractament farmacològic

### 1/ Quin és el tractament hipolipemiant més eficaç en la prevenció de la malaltia CV?

Grau de recomanació	Recomanació
A	Les estatines són el tractament d'elecció en prevenció primària en les situacions en què estigui indicat.
A	Les estatines són el tractament d'elecció en la prevenció secundària de la malaltia ateroscleròtica.

### 2/ Quina és l'estatina d'elecció en prevenció primària i prevenció secundària?

Grau de recomanació	Recomanació
A	<b>La simvastatina, l'atorvastatina i la pravastatina</b> haurien de ser les estatines d'elecció en la <b>prevenció primària</b> de la malaltia cardiovascular.
A	<b>La simvastatina, l'atorvastatina i la pravastatina</b> haurien de ser les estatines d'elecció en la <b>prevenció secundària</b> de la malaltia cardiovascular.

### 3/ Quin és el tractament hipolipemiant recomanat en cas de contraindicació o intolerància a les estatines?

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	Quan hi hagi contraindicació únicament a alguna estatina, cal optar per una altra estatina sense contraindicació (vegeu la taula de contraindicacions de l' <a href="#">annex 5</a> ).
Consens	Quan les estatines estiguin contraindicades, el tractament alternatiu pot ser un fibrat, ezetimiba o una resina.

Consens	Quan no es toleri una estatina, s'ha de reduir la dosi fins a la màxima tolerada. Si no es tolera en cap dosi, s'ha de canviar d'estatina (vegeu l' <a href="#">algoritme 1</a> ).
Consens	Quan no es tolerin les estatines, el tractament alternatiu pot ser un fibrat, ezetimiba o una resina.
Consens	En cas d'intolerància a l'estatina, no s'han d'utilitzar suplementes dietètics i/o aliments funcionals com a substitutius dels hipolipemians.

#### 4/ Cal tractar amb hipolipemians persones amb cHDL baix?

Grau de recomanació	Recomanació
A	Per incrementar els nivells de cHDL, es recomana fer exercici de manera regular, reduir el pes en cas d'haver-hi obesitat i abandonar el tabac en pacients fumadors, tot seguint una dieta mediterrània.
Consens	Es recomana no iniciar el tractament farmacològic en pacients amb cHDL baix sense tenir en compte el risc coronari.

#### 5/ Quin és l'abordatge farmacològic de la hipertrigliceridèmia?

Grau de recomanació	Recomanació
C	Es recomana iniciar el tractament farmacològic en pacients amb nivells de TG superiors a 1.000 mg/dl (o 10 mmol/l) per reduir el risc de pancreatitis.
A	Els fibrats són el tractament d'elecció per reduir els nivells de TG en pacients amb hipertrigliceridèmia.
A	El fàrmac d'elecció és el gemfibrozil 600 mg/12 h.
Consens	Quan es necessiti un tractament combinat, cal considerar com a pauta preferent l'associació d'estatines i fenofibrat.

## 6/ Està indicat el tractament combinat d'estatines amb un altre fàrmac en pacients amb risc cardiovascular elevat o en prevenció secundària?

Grau de recomanació	Recomanació
A	En cas que sigui necessari intensificar el tractament, es recomana considerar l'addició d'altres fàrmacs al tractament amb estatines sempre que no es tolerin les dosis altes d'estatines o no siguin suficients.
Consens	Com a primera opció, és raonable que s'afegeixi ezetimiba al tractament màxim tolerat amb estatines.
A	En pacients en què es requereix intensificar el tractament, tot i estar en tractament amb ezetimiba i la màxima dosi tolerada d'estatina, és raonable afegir-hi un inhibidor de la PCSK9*, si compleix les condicions d'ús i finançament establertes pel CatSalut.

\* Propteïna convertasa subtilisina-kexina tipus 9 (PCSK9)

## Diabetis mellitus

### 1/ Quan s'ha d'iniciar el tractament farmacològic hipolipemiant en pacients amb DM1 i amb DM2 en prevenció primària?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p><b>Diabetis mellitus tipus 1 (DM1)</b></p> <p>DM1: es recomana iniciar el tractament farmacològic amb estatines a dosis moderades en els casos següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edat <math>\geq 40</math> anys.</li> <li>• Edat de 20-39 anys si es compleix alguna de les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Microalbuminúria i/o FGe <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>.</li> <li>– Hàbit tabàquic actiu.</li> <li>– HTA en tractament mèdic.</li> <li>– DM1 de <math>\geq 15</math> anys d'evolució.</li> <li>– Història familiar de malaltia CV prematura en familiars de primer grau.</li> </ul> </li> </ul> <p>Altres consideracions.*</p>

Consens	<p><b>Diabetis mellitus tipus 2 (DM2)</b></p> <p><b>DM2 i RC ≥ 10%:</b> es recomana tractar-ho farmacològicament (en &gt; 75 anys, veure apartat de gent gran).</p> <p><b>DM2 i RC &lt; 10%:</b> es recomana individualitzar i considerar el tractament farmacològic, quan el valor de cLDL sigui &gt; 100 mg/dl, si es compleix alguna de les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microalbuminúria/proteinúria.</li> <li>• DM &gt; 8 anys d'evolució.</li> <li>• HbA1c ≥ 8,5% almenys en les dues últimes determinacions dels darrers 12 mesos.</li> <li>• Filtrat glomerular &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grups 3B, 4 i 5).</li> <li>• Tractament amb insulina.</li> <li>• Retinopatia diabètica en grau moderat o superior.**</li> <li>• Dislipèmia aterògena: TG &gt; 200 mg/dl i cHDL inferior a 35 mg/dl.***</li> <li>• ITB &lt; 0,9.****</li> </ul>
---------	--

\* Altres condicionants, com la presència i grau de retinopatia diabètica o la presència d'hipoglucèmies de repetició, cal tenir-los en compte en la valoració del risc vascular del pacient, i caldrà actualitzar-los en funció de les evidències científiques disponibles en cada moment.

\*\* Segons la classificació de la International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale.

\*\*\* Quan les mesures higièniques i dietètiques no han resultat prou efectives.

\*\*\*\* Cal prioritzar en aquestes persones que cal deixar de fumar i controlar adequadament les xifres de pressió arterial.

## 2/ Quins són els objectius de tractament en prevenció primària i en prevenció secundària en els pacients amb DM1 i DM2?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p><b>Prevenció primària en diabetis mellitus tipus 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>≥ 40 anys:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Sense factors d'RCV: reducció de cLDL &gt; 30% o cLDL &lt; 130 mg/dl.</li> <li>b) Amb factors d'RCV: reducció de cLDL &gt; 50% o cLDL &lt; 100 mg/dl.</li> </ol> </li> <li>• <b>De 20-39 anys:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Sense factors d'RCV: no cal un tractament farmacològic.</li> <li>b) Amb factors d'RCV: reducció cLDL &gt; 30% o cLDL &lt; 130 mg/dl o reducció cLDL &gt; 50% o cLDL &lt; 100 mg/dl (segons el nombre d'FRCV, se n'ha d'individualitzar el tractament).</li> </ol> </li> </ul>

Consens	<p><b>Prevenció primària en diabetis mellitus tipus 2 (vegeu-ne l'algoritme)</b></p> <p>Cal considerar i individualitzar la intensificació del tractament si la reducció del cLDL obtinguda no arriba al 50% del valor basal o el cLDL &gt; 100 mg/dl.</p>
Consens	<p><b>Prevenció secundària</b></p> <p>Cal considerar que en pacients de RCV molt alt (definites en l'apartat de prevenció secundària) i per a disminuir el seu risc residual, es pot valorar una intensificació del tractament per aconseguir un objectiu de cLDL al voltant o per sota de 70 mg/dl.</p>
Consens	<p>En cas que hi hagi hipertrigliceridèmia <math>\geq 400</math> mg/dl, l'objectiu terapèutic és el següent:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colesterol no-HDL &lt; 130 mg/dl (o &lt; 160 mg/dl) en prevenció primària (equival a cLDL &lt; 100 mg/dl o &lt; 130 mg/dl, respectivament).</li> <li>• Colesterol no-HDL* &lt; 100 mg/dl en prevenció secundària (equival a cLDL &lt; 70 mg/dl).</li> <li>• Colesterol no-HDL = colesterol total – cHDL.</li> </ul>

\* El colesterol no-HDL equival aproximadament al cLDL + 30 mg/dl.

### 3/ Quin és el tractament d'elecció en pacients amb diabetis?

Grau de recomanació	Recomanació
A	Les estatines són el tractament hipolipemiant d'elecció en els pacients amb DM.
Consens	<p>Cal valorar individualment si s'ha d'afegir el tractament amb fenofibrat després d'haver indicat mesures higièniques i dietètiques en pacients amb DM2 tractats amb estatines que presentin unes concentracions sèriques de TG &gt; 200 mg/dl, un cHDL &lt; 35 mg/dl.</p> <p>L'ús d'aquesta combinació de fàrmacs obliga a fer un seguiment més estret del pacient o de la pacient.</p>

## Malaltia renal crònica

### 1/ Quan s'ha d'iniciar el tractament hipolipemiant en persones amb MRC en prevenció primària?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p>És recomanable valorar l'inici del tractament en RC 7-10% i:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC 30-300 mg/g.</li> <li>• FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC &lt; 30 mg/g.</li> </ul>
Consens	<p>Es pot valorar el tractament sense càlcul del risc cardiovascular en les persones amb MRC de risc alt i, especialment, en les de risc molt alt:</p> <p>Risc alt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGe &gt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g.</li> <li>• FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g.</li> <li>• FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 30-299 mg/g.</li> </ul> <p>Risc molt alt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g.</li> <li>• FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> </ul>

### 2/ Quina és l'evidència del tractament hipolipemiant en persones amb MRC?

Grau de recomanació	Recomanació
A	<p>Es recomana utilitzar dosis reduïdes d'estatines en l'MRC avançada, i basar-se en les dosis utilitzades en els estudis: atorvastatina de 20 mg, pravastatina de 40 mg i simvastatina de 20 mg.</p>

## Gent gran

### 1/ En persones de més de 74 anys, està indicada la prevenció primària amb estatines?

Grau de recomanació	Recomanació
C	Es pot considerar individualment l'opció de tractar amb estatines en prevenció primària les persones entre 74 i 84 anys amb hipercolesterolèmia i d'altres FRCV, especialment si són diabètiques.
Consens	S'ha de considerar la qualitat i l'expectativa de vida, la coexistència d'altres patologies greus, la polifarmàcia i l'opinió dels pacients, després d'informar sobre els riscos i beneficis del tractament per valorar-ne la continuació.
A	No s'hauria d'iniciar el tractament farmacològic en prevenció primària més enllà dels 84 anys.

### 2/ En persones de més de 74 anys, està indicada la prevenció secundària amb estatines?

Grau de recomanació	Recomanació
A	S'aconsella el tractament amb estatines amb dosis moderades en prevenció secundària entre els 74 i els 82 anys.
Consens	A partir dels 82 anys, es recomana individualitzar el tractament en funció de la qualitat i l'expectativa de vida.

### 3/ Podria estar indicada l'adequació i/o desprescripció d'estatines en persones de més de 74 anys?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Es pot considerar, individualment, la possibilitat d'adequar o retirar el tractament amb estatines en majors de 74 anys, tant en prevenció primària com en prevenció secundària.

## Infància, adolescència i joventut

### 1/ Hem de determinar el perfil lipídic en la infància?

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	No es recomana el cribratge universal de dislipèmia en menors de 18 anys.

### 2/ En quins casos hem de fer cribratge selectiu de dislipèmia en la infància?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Es recomana el cribratge selectiu de dislipèmia en menors de 18 anys en els casos següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedents familiars (de primer i segon grau) de malaltia cardiovascular precoç (per sota de 55 anys en els homes i de 65 en les dones).</li> <li>• Antecedents familiars de dislipèmia genètica.</li> <li>• En cas de tenir altres FRCV associats (HTA, DM i obesitat).</li> </ul>

### 3/ Quan i com s'ha de tractar la dislipèmia en la infància i en l'adolescència?

Grau de recomanació	Recomanació
C	Només s'ha de plantejar el tractament farmacològic en la infància amb hipercolesterolèmia familiar. En la resta de casos, el tractament se centrarà en les mesures higienicodietètiques.
Consens	L'inici del tractament farmacològic en la infància amb hipercolesterolèmia familiar depèn de les xifres de cLDL i de la presència d'altres FRCV associats.
C	La selecció del fàrmac depèn de l'edat del pacient. Les estatines són el tractament d'elecció a partir d'edats entre 8 a 10 anys.



#### 4/ Quin ha de ser el maneig de la dislipèmia en adults joves (18-35 anys)?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	El maneig de la dislipèmia en adults joves ha de ser individualitzat.
Punt de bona pràctica clínica	Davant la presència d'una dislipèmia en un/a pacient jove, cal excloure'n dislipèmies secundàries.

## VIH

#### 1/ Com s'ha de calcular el risc coronari en els pacients amb infecció pel VIH?

Grau de recomanació	Recomanació
C	S'aconsella calcular el risc coronari amb la funció REGICOR adaptada per a pacients amb infecció pel VIH.

## Seguiment del pacient o la pacient amb dislipèmia

#### 1/ Qui ha de fer el seguiment del pacient o la pacient amb dislipèmia?

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	Del seguiment d'aquests pacients són responsables, conjuntament, els professionals de medicina de família i els d'infermeria. Els primers valoraran el risc cardiovascular, fixaran objectius terapèutics i iniciaran/ajustaran el tractament farmacològic, si cal. D'altra banda, els professionals d'infermeria s'encarregaran de l'educació sanitària.

## 2/ Quin és el contingut del seguiment?

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	<p>Educació sanitària:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'ha d'explicar el concepte de risc coronari i com es pot reduir.</li> <li>• S'aconsella establir objectius realistes per tal que els pacients participin de manera activa en la presa de decisions.</li> <li>• S'ha de fer una intervenció dietètica (dieta mediterrània) i promoció d'estils de vida saludables (activitat física, evitar el consum d'alcohol, consell antitabac).</li> <li>• Cal fomentar l'adherència al tractament i a canvis en l'estil de vida.</li> </ul> <p>Els continguts de l'educació sanitària es poden difondre, de manera individual o grupal, amb activitats comunitàries.</p>
Punt de bona pràctica clínica	Proves analítiques de control.

## 3/ Amb quina periodicitat s'ha de fer l'analítica de control del perfil lipídic?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Abans d'iniciar un tractament farmacològic, és recomanable fer dues determinacions del perfil lipídic.
Punt de bona pràctica clínica	<p>S'aconsella fer un control de perfil lipídic després de 8-12 setmanes d'haver iniciat un tractament farmacològic, i, posteriorment, cada 8-12 setmanes fins a assolir els objectius individualitzats.</p> <p>Després n'hi haurà prou amb un control anual, llevat de si hi ha problemes d'adherència que justifiquin revisions sistemàtiques més freqüents.</p>

#### 4/ S'ha d'avaluar sistemàticament l'ALT en pacients amb tractament hipolipemiant?

Grau de recomanació	Recomanació
B	Cal determinar l'ALT abans d'iniciar el tractament amb estatina, fibrats o ezetimiba.
Punt de bona pràctica clínica	No cal que es facin determinacions d'ALT de manera rutinària en el seguiment, només si hi ha clínica suggestiva.
Consens	Si l'ALT és > 3 vegades el límit de la normalitat, es recomana ajustar la dosi o suspendre el tractament.

#### 5/ S'ha d'avaluar sistemàticament la CK en pacients amb tractament hipolipemiant?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	No cal que es determini la CK abans d'iniciar el tractament amb estatina, fibrats o ezetimiba, en pacients asimptomàtics.
Punt de bona pràctica clínica	<p>S'ha de determinar la CK en el seguiment si hi ha clínica o factors de risc de desenvolupar miopatia (FGe &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacients grans, combinacions de fàrmacs, ús de dosis elevades, possibles interaccions):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la CK és entre 5-10 de l'LSN, s'ha de mantenir la vigilància més estreta.</li> <li>• Si la CK és &gt; 10 de l'LSN, cal suspendre el tractament immediatament.</li> </ul>

#### 6/ S'ha de dur a terme sistemàticament un cribratge de diabetis mellitus?

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	És recomanable determinar la glicèmia en dejú i l'HbA1c abans d'iniciar el tractament i, posteriorment, de manera anual.

## Criteris de derivació

### 1/ Quins pacients s'han de derivar des de l'atenció primària a l'atenció hospitalària?

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p>És recomanable fer la derivació a una unitat de lípids o, si no, a l'especialista de segon nivell d'assistència davant:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'escassa resposta a un tractament adequat malgrat un bon compliment, un cop descartades les causes secundàries.</li><li>• La sospita d'hipercolesterolèmia familiar, disbetalipoproteinèmia, hiperlipèmia familiar combinada o síndromes d'hiperquilomicronèmia per confirmació diagnòstica i tractament.</li><li>• El control insuficient de la dislipèmia associada a insuficiència renal greu, hepatopatia crònica greu, tractament amb immunosupressors o embaràs.</li><li>• L'aparició d'efectes adversos o intolerància a múltiples fàrmacs que requereixin una intervenció especialitzada.</li><li>• La valoració de la indicació del tractament amb un iPCSK9.</li></ul>

## 5/Definició de les dislipèmies i nivells de prevenció

Una dislipèmia és una alteració quantitativa o qualitativa del perfil lipídic (colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat [cHDL], colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat [cLDL] i triglicèrids [TG]). A la pràctica habitual, el laboratori clínic informa de les alteracions quantitatives, caracteritzades per una elevació del colesterol total (CT), dels TG o de tots dos. També pot informar si l'augment del colesterol total és a causa d'un augment del colesterol transportat per les cLDL o del colesterol transportat per les cHDL, o bé si hi ha un dèficit del cHDL.

El CT representa la suma de cLDL constitueix, aproximadament, les dues terceres parts del CT plasmàtic i del cHDL, més una petita quantitat continguda en les lipoproteïnes que transporten TG, especialment les de molt baixa densitat (VLDL).

Des d'un punt de vista clínic o fenotípic, l'excés de colesterol s'anomena *hipercolesterolèmia aïllada*, l'excés de CT i TG plasmàtics, *dislipèmia mixta*, i l'excés de triglicèrids, *hipertrigliceridèmia aïllada*.

### Definició d'hipercolesterolèmia

L'associació entre els valors de colesterol sèric i la mortalitat per cardiopatia isquèmica és de tipus gradual i contínua, sense que es detecti un nivell clar per sota del qual aquesta associació pugui desaparèixer. L'elecció d'un llindar que defineixi la hipercolesterolèmia és arbitrària. En el nostre medi, a l'efecte de registre i per motius epidemiològics, la hipercolesterolèmia es defineix amb un CT  $\geq 250$  mg/dl (6,4 mmol/l). No obstant això, valors menors poden condicionar intervencions terapèutiques. Tenint en compte aquest punt de tall, s'estima que la prevalença d'hipercolesterolèmia a Espanya, en la població de 35 a 74 anys, és del 41%.<sup>4</sup>

En presència d'hipercolesterolèmia, cal conèixer-ne el perfil lipídic. Aquesta determinació ajuda a diagnosticar-ne la causa.

El cLDL es calcula, habitualment, de manera empírica mitjançant la fórmula de Friedewald:

$$\begin{aligned} \text{cLDL} &= \text{CT} - (\text{cHDL} + \text{TG} / 5) \text{ en mg/dl} \\ \text{cLDL} &= \text{CT} - (\text{cHDL} + \text{TG} / 2,21) \text{ en mmol/l} \end{aligned}$$

Aquesta fórmula assumeix que la cinquena part del contingut de les lipoproteïnes que transporten TG és de colesterol.

No obstant això, si els TG són elevats, aquesta relació es fa inconstant, i, si els TG són  $\geq 400$  mg/dl (4,5 mmol/l), la variabilitat ja és excessiva i es desaconsella l'ús d'aquesta fórmula. En aquest cas, es recomana calcular el colesterol no-HDL (o «colesterol exclòs el cHDL») que es descriu més endavant.

## Definició d'hipertrigliceridèmia

Les hipertrigliceridèmies són trastorns del metabolisme que cursen amb un excés de lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL), de quilomicrons o de les partícules romanents de tots dos. L'etiologia que tenen és molt variada i són un clar exponent de la interrelació entre uns factors ambientals afavoridors i una herència poligènica predisposant.

Es considera que hi ha una hipertrigliceridèmia quan la concentració en sang de triglicèrids és  $\geq 200$  mg/dl. No obstant això, els valors dels TG  $> 150$  mg/dl se solen associar amb altres alteracions metabòliques, com la resistència a la insulina, una tendència trombòtica superior i una alteració de l'estructura i composició de les lipoproteïnes que les fa més aterogèniques, en particular, un predomini de les partícules LDL més petites i denses (*fenotip lipoproteic aterogènic*). Per tant, en els pacients considerats d'alt risc cardiovascular es poden justificar les intervencions terapèutiques a partir d'una concentració de TG de 150 mg/dl.

Quan la hipertrigliceridèmia és greu (TG  $\geq 1.000$  mg/dl), cal acceptar que hi ha un excés de quilomicrons plasmàtics, una situació anomenada *hiperquilomicronèmia*, i el principal risc que representa és el de la pancreatitis. Unes altres guies n'indiquen nivells més baixos (TG  $> 880$  mg/dl o 10 mmol/l). Els quilomicrons són les lipoproteïnes que transporten els TG de la dieta; en l'individu sa es metabolitzen en qüestió de minuts, per la qual cosa la seva concentració en dejú és pràcticament inapreciable.<sup>5,6</sup>

La hipertrigliceridèmia s'associa sovint amb el cHDL disminuït i amb concentracions altes d'LDL petites i denses. Així, la tríada constituïda per un excés de TG, unes concentracions baixes de cHDL i un predomini de les partícules LDL petites i denses, però amb unes concentracions de cLDL que solen ser normals o moderadament elevades, s'ha anomenat *dislipèmia aterogènica*, i la preva-

lença que té és alta en els pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2), síndrome metabòlica, obesitat abdominal i malaltia cardiovascular ateroscleròtica establerta. No obstant això, tot i que la presència de dislipèmia aterogènica distingeix un grup de risc especial, no hi ha una evidència concloent sobre l'eficàcia del tractament farmacològic. Per aquesta raó, l'objectiu de tractament continua sent la disminució del cLDL.

### **Definició d'hipoalfalipoproteïnèmia (colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat disminuït)**

Quan s'aplica una electroforesi de les lipoproteïnes, les HDL ocupen la banda alfa, raó per la qual els augments o disminucions (absolutes o relatives) del cHDL s'anomenen hiperalfalipoproteïnèmies o hipoalfalipoproteïnèmies.

Està acceptat que hi hagi una diferència en les concentracions de cHDL exigides per definir una hipoalfalipoproteïnèmia en homes o en dones, de manera que hi ha acord en què es troba disminuït quan és  $\leq 40$  mg/dl o 50 mg/dl, respectivament.<sup>5</sup>

### **Definició de colesterol no transportat per les lipoproteïnes d'alta densitat o colesterol no-HDL**

L'interès per mesurar el colesterol no-HDL, és a dir, el colesterol transportat per totes les lipoproteïnes tret del que és vehiculat per les HDL, sorgeix quan la fórmula de Friedewald no es pot aplicar, és a dir, quan hi ha un excés de TG.

$$\text{Colesterol no-HDL} = \text{CT} - \text{cHDL}$$

Quan els TG són superiors a 200 mg/dl l'equació de Friedewald dona lloc a un error de subestimació. En aquesta situació, el colesterol no-HDL és més útil que el cLDL per valorar el risc cardiovascular. Com s'ha comentat anteriorment, si els TG  $\geq 400$  mg/dl, no es pot utilitzar l'equació de Friedewald.

El component proteic de les lipoproteïnes s'anomena *apolipoproteïna*. Les apolipoproteïnes permeten la formació de la lipoproteïna mateixa i el transport dels lípids (insolubles) a la sang. Són el component implicat en la unió amb els receptors cel·lulars i l'activació d'enzims. L'apoproteïna més aterogènica és l'apolipoproteïna B (apoB) que es troba a les LDL i les lipoproteïnes riques en TG. Hi ha dues isoformes d'apoB: l'apoB-48 és sintetitzada a l'intestí prim i

es troba als quilomicrons; l'apoB-100 és sintetitzada al fetge i es troba a les VLDL i les lipoproteïnes que es formen al seu metabolisme, és a dir, les lipoproteïnes de densitat intermèdia [IDL] o partícules romanents de VLDL i les LDL.

Només hi ha una molècula d'apoB per partícula de lipoproteïna. El càlcul del colesterol no-HDL informa del colesterol transportat per les lipoproteïnes que contenen apoB-100, les que tenen potencial aterogènic (LDL, VLDL i VLDL romanents o lipoproteïnes de densitat intermèdia, i lipoproteïna[a]).

## Definicions principals<sup>7</sup>

*Dislipèmia*: alteració de la concentració de lípids plasmàtics.

*Hipercolesterolèmia aïllada*: excés de colesterol plasmàtic, en general a causa d'un increment del colesterol vehiculat per les lipoproteïnes aterogèniques (cLDL i colesterol no-HDL).

*Hipertrigliceridèmia aïllada*: excés de TG plasmàtics.

*Hiperquilomicronèmia*: excés de quilomicrons plasmàtics.

*Hiperlipèmia mixta o dislipèmia mixta*: excés de colesterol i de triglicèrids plasmàtics.

*Hiperalfalipoproteïnèmia*: excés de colesterol plasmàtic vehiculat per les HDL.

*Hipocolesterolèmia*: dèficit de colesterol plasmàtic.

*Hipoalfalipoproteïnèmia*: dèficit de colesterol plasmàtic vehiculat per les HDL.



## 6/Cribratge i diagnòstic de les dislipèmies

### 6a. Cribratge de la dislipèmia

**Pregunta clínica:** *Com s'ha de fer el cribratge de la dislipèmia?*

**Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	Població diana: homes $\geq 40$ anys i dones $\geq 45$ anys sense FRCV coneguts, o abans en les persones amb FRCV.
Punt de bona pràctica clínica	Eina de cribratge: CT i cHDL.
Punt de bona pràctica clínica	Perfil lipídic complet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si el CT és elevat (<math>&gt; 200</math> mg/dl).</li> <li>• Pacients diabètics.</li> <li>• En prevenció secundària.</li> </ul>
Punt de bona pràctica clínica	Periodicitat: 4 anys.

### Resum de l'evidència científica

La població diana d'un programa de cribratge ha de ser aquella en què s'espera un benefici de la intervenció terapèutica. En el cas de la hipercolesterolèmia, el cribratge cal que s'apliqui en aquella població en què la detecció d'una hipercolesterolèmia i la seva correcció posterior hagin demostrat que són d'utilitat per a prevenir esdeveniments coronaris o cardiovasculars.

Abans dels 40 anys d'edat no hi ha informació sobre aquest aspecte, de manera que no es pot fer una recomanació a favor o en contra de la seva determinació en aquest grup d'edat. Per altra banda, la incidència de malaltia cardiovascular al nostre entorn es dona més tard que en d'altres països, per la

qual cosa i, en tractar-se d'una activitat preventiva, no hi ha motius perquè es recomani el cribratge en prevenció primària abans dels 40 anys.

El cribratge es pot dur a terme abans en els pacients amb FRCV, que és la població que es pot beneficiar més d'unes mesures preventives iniciades en la infància o la joventut. Aquesta actuació es justifica pel fet que l'ateroesclerosi s'inicia als primers anys de vida i progressa al llarg de la infància i la joventut,<sup>8</sup> quan el colesterol elevat és aterogènic, ja en els primers anys de la vida<sup>9</sup> i, en el cas de la hipercolesterolèmia familiar, com més aviat es tracta, més gran és l'efecte preventiu.<sup>10</sup>

El cribratge universal abans dels 40 anys és poc cost-efectiu<sup>11</sup> i per aquesta raó convé limitar-lo a les persones amb FRCV.

## Recomanacions actuals

La proposta de la *GPC Osteoba 2017*,<sup>1</sup> basada en una avaluació de l'evidència disponible segons la metodologia GRADE, es mostra a la [taula 3](#).

### Taula 3/Cribratge de la hipercolesterolèmia

- S'ha d'aplicar un cribratge amb la determinació del CT i cHDL als 40 anys en homes i 45 anys en dones, a fi de calcular el risc coronari d'aquestes persones. Cal fer un perfil lipídic complet (CT, cHDL, TG i cLDL) quan es detecti un excés de CT, i quan se sospiti que hi ha una hiperlipèmia de base genètica, com la hipercolesterolèmia familiar o la hiperlipèmia mixta poligènica.
- En els pacients amb hipertensió o diabetis, el perfil lipídic cal que formi part de la valoració inicial de l'individu i cal repetir-lo periòdicament en funció de les recomanacions de les guies.
- A partir dels 40 anys, en les persones amb risc baix en l'avaluació inicial de l'RCV mitjançant la funció de REGICOR, el càlcul del risc coronari és recomanable repetir-lo cada 4 anys.

Tradicionalment, el Programa d'activitats preventives i de promoció de la salut (PAPPS) proposava una població diana, una eina de cribratge i una periodicitat, però, en actualitzacions recents,<sup>12</sup> indica que no hi ha prou evidències per establir un rang d'edat i una periodicitat determinada per valorar el colesterol sèric en la població sana, i conclou que l'actitud més raonable és incloure la valoració del colesterol en qualsevol estudi de laboratori clínic sol·licitat al pacient, amb una periodicitat mínima de 4 anys.

Les guies europees 2016<sup>5</sup> proposen el cribratge amb perfil lipídic a tots els homes  $\geq 40$  anys i a les dones  $\geq 50$  anys o en la menopausa, i abans, si hi coexisteixen altres factors de risc.

## 6b. Diagnòstic de les dislipèmies

### Classificació de les dislipèmies

Segons la seva etiologia, les dislipèmies es classifiquen en dos grups: primàries, en les quals predomina l'origen genètic; i secundàries, en les quals predominen els factors ambientals o els altres trastorns o patologies que desencadenen o agreugen la dislipèmia. En les hipercolesterolèmies predominen, en general, les causes primàries, i en les hipertrigliceridèmies i les hiperlipèmies mixtes, les secundàries.

El tipus de dislipèmia més freqüent és la hipercolesterolèmia per elevació del cLDL no associada a la hipertrigliceridèmia ([taula 4](#)), i acostuma a ser per una alimentació o un estil de vida inadequats associats a factors genètics molt diversos que s'engloben dins de l'anomenada *hipercolesterolèmia poligènica*.

### Dislipèmies primàries

Tenen un origen genètic predominant. Es poden dividir en monogèniques, quan són per un únic defecte genètic, en general amb una repercussió molt rellevant en el metabolisme lipídic, i en poligèniques, quan són per una associació de variants genètiques amb una rellevància menor o una expressivitat fenotípica.

Les principals hipercolesterolèmies primàries són la hipercolesterolèmia familiar, que cursa amb increments molt acusats del colesterol, en general superiors a 300 mg/dl en els adults, i la hipercolesterolèmia poligènica, que se sol manifestar amb increments del colesterol de magnitud inferior, en general, inferiors a 300 mg/dl.

Les principals hipertrigliceridèmies primàries són les hiperquilomicronèmies primàries que cursen amb increments greus dels TG, que solen ser  $> 1.000$  mg/dl i la hipertrigliceridèmia poligènica, que cursa amb un excés de TG, en general  $< 1.000$  mg/dl. La gran majoria d'hiperquilomicronèmies són degudes a una hipertrigliceridèmia primària associada a causes d'hipertrigliceridèmia secundària que provoquen un agreujament del trastorn lipídic.

Les principals hiperlipèmies mixtes primàries són la hiperlipèmia mixta poligènica (abans anomenada *hiperlipèmia familiar combinada*) i la disbetalipoproteïnèmia (molt infreqüent).

## Dislipèmies secundàries

Són les degudes a altres trastorns o patologies ([taula 4](#)).

En relació amb les causes genètiques, convé interrogar sobre la presència de familiars de primer grau amb hipercolesterolèmia o cardiopatia isquèmica d'aparició precoç (abans dels 55 anys en l'home o dels 65 anys en la dona). El grau d'elevació del cLDL juntament amb la presència d'aquests antecedents, són els elements a considerar per sospitar d'una hipercolesterolèmia familiar ([taula 5](#)), especialment l'heterozigota (en el nostre medi, prevalença d'1/192).<sup>13</sup>

La hipercolesterolèmia poligènica no sol tenir els antecedents familiars d'hipercolesterolèmia greu i malaltia cardiovascular que es donen en la hipercolesterolèmia familiar.

En la hipercolesterolèmia de les dones en edat fèrtil, és freqüent que l'excés de cLDL no sigui tan elevat com en els homes, a causa d'un increment concomitant del cHDL.

La hipertrigliceridèmia és habitualment secundària a un dejuni incorrecte, una ingesta calòrica excessiva (associada a l'obesitat abdominal), a un consum excessiu d'alcohol, a una diabetis mellitus mal controlada o a medicaments ([taula 6](#)).<sup>14</sup> En absència d'aquestes circumstàncies, cal pensar en una hipertrigliceridèmia primària, i la causa més freqüent és la hiperlipèmia mixta poligènica, el trastorn heretat més freqüent del metabolisme lipídic. Té un patró d'herència dominant i es considera que té un origen poligènic ja que no se n'ha identificat un patró genètic uniforme en les famílies afectades.<sup>15</sup> Es mostra com una dislipèmia mixta amb un fenotip variable dependent dels factors associats i pot produir una malaltia cardiovascular prematura. El diagnòstic és clínic, ja que no hi ha una prova diagnòstica específica. La presència de dos familiars amb dislipèmia i un fenotip canviant, sobretot amb oscil·lacions dels TG, dona suport al diagnòstic. La determinació de l'apoB-100 dona una informació addicional sobre el grau d'heterogeneïtat de la dislipèmia mixta. En general, cal tenir en compte que, si és > 120 mg/dl, es tracta d'una dislipèmia amb un potencial aterogènic elevat i dona suport al diagnòstic.

En l'estudi de les causes secundàries, les proves que poden estar indicades en l'atenció primària es mostren a la [taula 7](#).

**Taula 4/Causes de dislipèmia que cal tenir en compte****Elevació del CT**

- Consum excessiu de greix saturat o colesterol
- Causes genètiques:
  - Hipercolesterolèmia poligènica
  - Hipercolesterolèmia familiar
- Causes secundàries:
  - Hipotiroidisme
  - Colèstasi
  - Síndrome nefròtica

**Elevació de TG o CT + TG**

- Obesitat. Consum excessiu de calories
- Consum excessiu d'alcohol
- Diabetis mellitus no controlada
- Medicaments (vegeu la [taula 6](#) d'aquest apartat)
- Causes genètiques:
  - Hipertrigliceridèmia poligènica (anteriorment anomenada *hiperlipèmia familiar combinada*)
  - Hipertrigliceridèmia familiar
  - Hipertrigliceridèmia esporàdica
  - Disbetalipoproteïnèmia (molt rara)

**Taula 5/Criteris de Dutch Lipid Clinic Network per al diagnòstic clínic de la hipercolesterolèmia familiar**

<b>Història familiar</b>	<b>Puntuació</b>
a) Familiar de 1r grau amb malaltia cardiovascular precoç (< 55 anys en homes i 60 en dones)	1
b) Familiar de 1r grau amb cLDL > P-95 (cLDL > 210 mg/dl)	1
c) Familiar de 1r grau amb xantomes tendinosos o arc corneal	2
d) Infants i joves < 18 anys amb cLDL > P-95 (cLDL > 150 mg/dl)	2
<b>Història personal</b>	
a) El/la pacient té història de malaltia coronària precoç (< 55 anys en homes i 60 en dones)	2
b) El/la pacient té història de malaltia cerebrovascular o arterial perifèrica precoç (< 55 anys en homes i 60 en dones)	1
<b>Examen físic</b>	
a) Xantomes tendinosos	6
b) Arc corneal en pacients < 45 anys	4
<b>Dades bioquímiques (cLDL en mg/dl [mmol/l])</b>	
> 330 [8,5]	8
250-329 [6,5-8,4]	5
190-249 [5,0-6,4]	3
155-189 [4,0-4,9]	1
<b>Anàlisis genètica de l'ADN</b>	
a) Mutació funcional en els gens LDLR, apoB o PCSK9	8

**8 punts:** diagnòstic cert; **6-7:** diagnòstic probable; **3-5:** diagnòstic possible; **< 3:** diagnòstic improbable. Ús de l'algoritme diagnòstic: només una puntuació a cada grup. Es tria la més alta. Per exemple, quan en la història familiar són presents la malaltia coronària i els xantomes tendinosos, així com la dislipèmia amb valors molt alts, la puntuació més alta de la història familiar és 2. No obstant això, si en una família hi ha uns nivells molt elevats de cLDL i malaltia coronària prematura però no hi ha xantomes o infants amb cLDL elevat, la puntuació més alta per la història familiar continua sent 1.

Font: Civeira 2004.<sup>16</sup>

Taula 6/ Efecte dels fàrmacs sobre el perfil lipídic					
Àmbit mèdic	Grup farmacològic	CT	cLDL	cHDL	TG
Cardiovascular	Diürètics • Hidroclorotiazida	↑	↑	↑	↑
	Betablocadors • B2 no selectius (propranolol, carvedilol i nadolol)	↑	↑	↓	↑
	• B1 selectius (bisoprolol, nebivolol i atenolol)	—	—	—	—
Teràpia hormonal	Estrògens	↓	↓	↑	↑
	Progestàgens		↑	↓	↑
	Estrògens i progestàgens	↓	↓		
	Anticonceptius orals • 2a generació (norgestrel i levonorgestrel)	↑	↑	↓	↑
	• 3a generació (desogestrel i gestodè)				↑
	Tamoxifèn i raloxifè	↓	↓		↑
	Danazol		↑	↓	
Retinoides	Isotretinoïna i acitretina	↑	↑		↑↑
Immunosupressors	Ciclosporina, azatioprina, Sirolimús	↑	↑	↑	↑
Antiretrovirals	Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	↑	↑		↑↑
Antipsicòtics de 2a generació	Clozapina, olanzapina, quetiapina, aripiprazole, ziprasidona	↑	↑		↑↑
Antiepilèptics	Carbamazepina, fenobarbital i fenitoïna	↑			
Corticoides		↑	↑		↑

**Taula 7 / Estudi de laboratori de les causes secundàries de dislipèmia**

- Glucèmia basal
- Creatinina i filtrat glomerular
- Enzims hepàtics
- Hormona tiroestimulant
- Proteïnúria



## 7/Avaluació del risc cardiovascular

### 7a. Càlcul del risc cardiovascular

**Pregunta clínica 1: Quina taula d'RCV és la més adequada per utilitzar en la població general del nostre entorn?**

Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
B	Cal aconsellar l'ús de la taula REGICOR en prevenció primària en la població general fins als 74 anys.

#### Resum de l'evidència científica

Actualment, disposem de fins a set equacions de risc, les més utilitzades en la pràctica clínica són l'equació de Framingham,<sup>17</sup> la de REGICOR<sup>18</sup> i la d'SCORE.<sup>19</sup> L'equació de REGICOR destaca fonamentalment perquè és l'única equació que ha estat validada al nostre entorn.<sup>20</sup>

La funció REGICOR ha demostrat, en la població general entre 35 i 75 anys d'edat, que estima de manera correcta l'aparició d'episodis coronaris (angina i infart, mortals o no), sense diferències significatives entre el nombre d'esdeveniments estimats per l'equació i els observats als 5 anys del període de l'estudi.<sup>21</sup>

## Pregunta clínica 2: *En quins casos no es pot aplicar o no es recomana aplicar les taules REGICOR?*

### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
B	Malaltia CV establerta.
B	Hipercolesterolèmia familiar (HF).
B	cLDL $\geq$ 220 mg/dl. Entre 190 i 219 mg/dl, cal descartar HF. PAS $>$ 180 o PAD $>$ 110 mmHg.
B	$<$ 35 anys $>$ 74 anys.
B	DM1.

### Resum de l'evidència científica

No cal aplicar les taules del càlcul del risc en les persones que presenten una condició que implica risc elevat (malaltia cardiovascular [CV] establerta o hipercolesterolèmia familiar [HF]). Tampoc es poden aplicar en persones de menys de 35 anys i de més de 74 anys, ja que la funció de risc no està validada en aquest rang d'edat. Finalment, davant d'un cLDL  $>$  190 mg/dl, cal considerar la possibilitat d'una HF i individualitzar l'actuació segons l'edat i d'altres FRCV. En pacients DM1, tampoc és recomanable aplicar les taules, perquè l'estudi de validació de les taules inclou un nombre petit de DM1.

Una de les limitacions de les diferents funcions d'RCV és la seva baixa sensibilitat. De fet, la majoria d'episodis de malaltia CV es presenten en el grup de població que pertany al grup de risc intermedi, fet objectivat, també, al nostre entorn.<sup>20</sup> Cal acceptar que les funcions d'RCV presenten una bona capacitat d'estratificació del risc en la població general però una proporció important de població és en riscos mitjans, i això és una limitació per a la valoració del risc en el terreny individual, especialment en aquest grup. Per aquest motiu, diferents societats científiques recomanen que es valorin altres FRCV en aquells pacients de risc intermedi per tal d'individualitzar millor l'RCV en els subjectes que pertanyen a aquest grup.

Els factors de risc candidats a millorar la classificació del risc són el calci arterial coronari, el gruix de l'íntima mitjana de la caròtida, la proteïna C reactiva

d'alta sensibilitat, els antecedents familiars de malaltia CV precoç i l'índex turmell-braç (ITB).<sup>22</sup> El calci arterial coronari és la mesura que més bé ha demostrat la seva capacitat de reclassificació,<sup>22,23</sup> però la utilitat que té és limitada, ja que no és d'accés fàcil per a un cribratge poblacional i no està exempta de riscos per la irradiació que suposa. La proteïna C reactiva d'alta sensibilitat i el gruix de l'íntima-mitjana de la caròtida, tot i que han demostrat certa capacitat de reclassificació,<sup>22,24</sup> tenen la limitació de la manca d'estandardització, la poca disponibilitat i el cost.

Els antecedents familiars de malaltia CV precoç són fàcils d'obtenir, tenen un cost pràcticament nul i poden ser útils per a reclassificar pacients de risc proper al risc elevat.

L'índex turmell-braç (ITB) és una mesura simple, no invasiva i econòmica.<sup>25</sup> En el nostre medi, la prevalença de l'ITB  $\leq 0,9$  és del 4-7% de la població entre 35-79 anys i en el 75% dels casos es manifesta de manera asimptomàtica.<sup>26,27</sup> Un ITB  $\leq 0,9$ , incrementa dues vegades el risc de tenir una malaltia cardiovascular<sup>28</sup> i tres vegades el risc de mortalitat. Per aquest motiu, en nivells baixos de risc coronari estimat, aquest augment de risc és més elevat.<sup>29</sup>

Les guies de pràctica clínica<sup>25</sup> recomanen la realització d'una mesura d'ITB a tota la població de més de 65 anys i a totes les persones d'entre 50 i 65 anys amb antecedents de diabetis o tabaquisme. Al nostre medi, s'ha validat una funció per detectar els millors candidats per al cribratge amb ITB. Aquesta estratègia té una sensibilitat semblant però més especificitat que les recomanacions de les guies internacionals i, per tant, és més eficient.<sup>30</sup> Si el valor de l'ecuació de Reason és superior a 4,1, es recomana fer un ITB.

En el nostre medi, en un estudi observacional amb dades del SIDIAP en pacients de 35 a 85 anys, s'ha observat una associació entre el tractament amb estatines i la reducció de malaltia CV i mortalitat en la població amb ITB  $< 0,95$  asimptomàtics.<sup>31</sup>

Considerant aquestes dades, davant la presència d'un ITB  $\leq 0,9$  asimptomàtic, recomanem reclassificar el risc del pacient o la pacient (vegeu l'apartat de prevenció primària).

Per altra banda, se sap que les funcions de risc desenvolupades a Europa subestimen el risc en els immigrants de primera generació sud-asiàtics que viuen a Europa.<sup>32</sup> La guia de prevenció cardiovascular de la Societat Europea de Cardiologia 2016 (ESC) recomana que per prevenir les malalties cardiovasculars (CVD) s'haurien de multiplicar per un factor de correcció 1,4 les estimacions de l'avaluació del risc coronari (SCORE).<sup>11</sup>

### Pregunta clínica 3: *Quin és el punt de tall per a recomanar la intervenció terapèutica?*

#### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Es recomana el 10% com a punt de tall per fer la intervenció farmacològica, amb una actuació prèvia sobre els altres FRCV.

#### Resum de l'evidència científica

Cal considerar que les persones amb un 10% de risc coronari a 10 anys i superiors han de ser candidates a intervencions més intensives sobre la dieta i les modificacions de l'estil de vida. Si no s'aconsegueix disminuir el risc amb les mesures anteriors, cal valorar el tractament farmacològic.<sup>33-36</sup>

La funció REGICOR, que utilitza un punt de tall del risc coronari a 10 anys del 10%, presenta una sensibilitat del 37% i una especificitat del 89%.<sup>20</sup> Les estatines han demostrat reduir la malaltia CV en pacients amb un risc  $\geq 10\%$  a 10 anys<sup>37</sup> però alguns pacients amb riscos més baixos (7-10%) es podrien beneficiar del tractament amb hipolipemiants quan coexisteixen factors de risc no considerats a la taula REGICOR (disminució del filtrat glomerular, albuminúria, temps d'evolució DM, antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç, calci coronari anormal, PCR ultrasensible elevada). La decisió del tractament s'ha de centrar en el benefici net, la seguretat i les preferències del pacient, atès el nombre superior necessari de pacients (NNT) observat en aquests nivells de risc.<sup>37</sup>

El risc coronari es classifica segons la taula següent:

Risc baix	< 5%
Risc intermedi	5-9,99%
Risc alt	10-14,9%
Risc molt alt	> 15%

## 7b. Prevenció primària

### Pregunta clínica 1: *Quines són les indicacions de tractament farmacològic en prevenció primària?*

#### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Es recomana considerar el tractament farmacològic quan l'RC sigui $\geq 10\%$ .
C	Si el cLDL és $\geq 190$ mg/dl (pacients $\leq 75$ anys), cal descartar una HF i individualitzar l'actuació segons l'edat i els altres FRCV.
Consens	Es recomana individualitzar i considerar el tractament farmacològic en riscos més baixos (7-10%), quan coexisteixen factors de risc no considerats a la taula REGICOR (antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç, calci coronari anormal, PCR ultrasensible elevada).
B	Davant la presència d'un ITB $\leq 0,9$ asimptomàtic, és recomanable que es reclassifiqui el risc com a risc alt.
Consens	En les hipertrigliceridèmies $\geq 1.000$ mg/dl és recomanable iniciar un tractament farmacològic per prevenir la pancreatitis aguda. Si els nivells de TG són $> 500$ mg/dl, és recomanable iniciar el tractament si no es respon a mesures no farmacològiques.
Consens	En DM, s'ha d'individualitzar i considerar el tractament farmacològic en riscos més baixos del 10% (vegeu l'apartat de DM).
Consens	En MRC es recomana individualitzar i considerar el tractament farmacològic en riscos més baixos del 10% (vegeu l'apartat d'MRC).

#### Resum de l'evidència científica

Totes les GPC prioritzen les intervencions en funció del risc basal en prevenció primària però les recomanacions que se'n deriven no són homogènies en totes elles. Les recomanacions de determinats subgrups de pacients com en el cas dels pacients diabètics també difereixen.<sup>12,36,38-52</sup>

La guia *Colesterol i risc coronari* de l'ICS,<sup>50</sup> versió de l'any 2017, i la *GPC Osteba*,<sup>1</sup> adoptada pel Ministeri de Sanitat l'any 2017, recomanen el nivell de risc coronari del 10% per practicar intervencions que redueixin els episodis coronaris.

L'avaluació del risc coronari continua sent un component vital de la presa de decisions. La reducció absoluta del risc depèn del risc relatiu de l'efecte del tractament (que depèn del grau absolut de baixada del cLDL) i del risc basal d'esdeveniments coronaris.

### **cLDL $\geq$ 190 mg/dl**

Les persones amb un cLDL  $\geq$  190 mg/dl tenen un risc més elevat de patir episodis cardiovasculars. Per aquest motiu, és recomanable que s'individualitzi i consideri la necessitat d'iniciar un tractament farmacològic independentment del risc coronari. Les recomanacions de les societats científiques acostumen a aconsellar una intervenció intensiva en els pacients amb fenotip d'HF.

Alguns dels arguments que donen suport a la necessitat de considerar de manera individual una intervenció farmacològica hipolipemiant més enllà del càlcul del risc en els pacients amb cLDL  $\geq$  190 mg/dl es resumeixen a continuació:

- a)** La dificultat de detectar mutacions causants d'HF ha fet que s'estableixi la denominació de *fenotip d'HF* als pacients amb cLDL  $\geq$  190 mg/dl. L'efecte que té com a factor de risc està relacionat amb el grau d'elevació, la seva durada, i és independent de la causa de la seva elevació.
- b)** Els pacients amb *fenotip d'HF* tenen un risc superior de patir malaltia vascular isquèmica i així es demostra en els estudis de Framingham i Framingham Offsprings. El risc a llarg termini de cardiopatia isquèmica i de malaltia cardiovascular ateroscleròtica en els adults nord-americans amb el fenotip d'HF, definit només per un cLDL  $\geq$  190 mg/dl, és fins a cinc vegades superior comparat amb els qui tenen nivells mitjans de cLDL, fins i tot després d'ajustar per d'altres FRCV.
- c)** Els resultats de l'assaig WOSCOPS a 20 anys i publicats a 2017,<sup>53</sup> estratificant per aquest nivell de cLDL, suggereixen un risc superior d'aquests pacients que podria ser independent del risc coronari. La reducció en la incidència absoluta d'episodis cardiovasculars (CV) va ser, com a mínim, del doble en els pacients tractats.
- d)** Els assajos clínics de prevenció primària, a excepció del WOSCOPS i el PROSPER,<sup>54</sup> han exclòs els pacients amb cLDL  $\geq$  190 mg/dl.

La **història familiar de malaltia coronària** millora la reclassificació neta d'una manera modesta. En algunes equacions de risc que han incorporat els antecedents familiars, s'ha observat que en pot millorar el rendiment.<sup>1</sup>

Un **índex turmell-braç < 0,9** en pacients asimptomàtics permet reclassificar els pacients de risc intermedi com de risc alt. En aquests moments, no hi ha evidència per considerar-los com a prevenció secundària i es resumeix a continuació:<sup>28,29</sup>

- a) La prevalença d'arteriopatia perifèrica en la nostra població pot afectar un 4-7% (varia força en funció de l'edat). Es presenta asimptomàtica, majoritàriament (més del 75%).
- b) Els grups de treball ARTPER i REGICOR han dissenyat una eina capaç de predir a qui fer un ITB per detectar la malaltia arterial perifèrica de manera més eficient.
- c) La presència d'ITB  $\leq 0,9$  duplica el risc de tenir una malaltia vascular. Afegir la mesura d'ITB a una funció de risc a la nostra població en millora la capacitat predictiva.
- d) Hi ha una associació entre el tractament amb estatines i la reducció de malaltia CV i mortalitat en la població amb malaltia arterial perifèrica asimptomàtica. Malgrat que la reducció del risc relatiu és similar a la dels estudis en prevenció secundària, és molt més petita pel risc absolut, el que es tradueix en un NNT molt més gran.

La **hipertrigliceridèmia** és habitualment secundària a circumstàncies clíniques diverses. La base del seu tractament i de les alteracions lipídiques associades són les mesures no farmacològiques encaminades a introduir canvis en l'estil de vida. L'inici del tractament farmacològic, quan correspongui, està encaminat a reduir el risc coronari amb l'ús d'estatines. No hi ha prou evidència com per recomanar la monoteràpia amb fibrats. Per aquest motiu, és recomanable plantejar-se l'inici de tractament a les hipertrigliceridèmies  $\geq 1.000$  mg/dl per prevenir la pancreatitis aguda.<sup>51,55</sup>

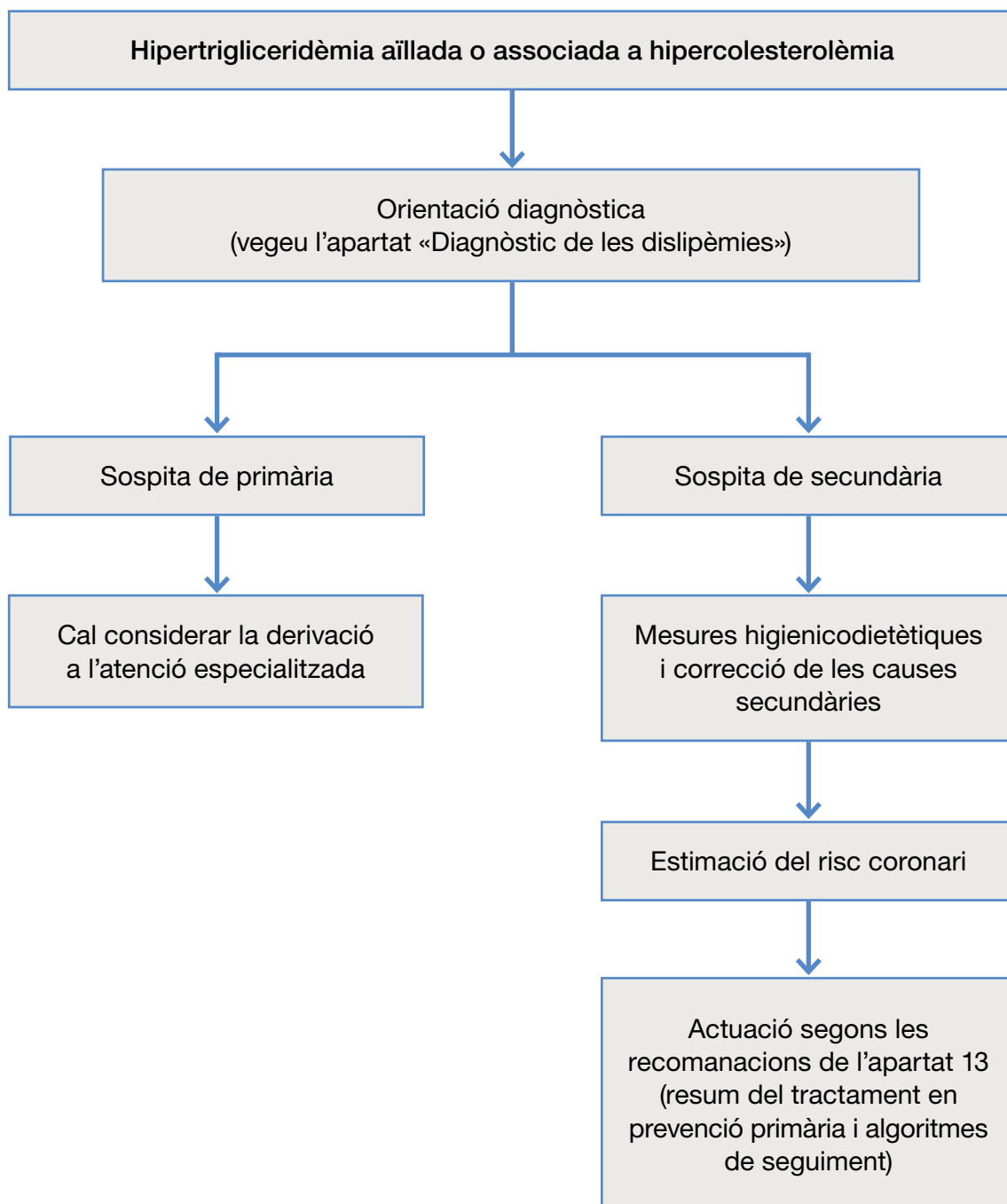
Sobre la recomanació d'individualitzar i considerar el tractament farmacològic en riscos més baixos (< 10%) en pacients amb diabetis mellitus (DM) o amb malaltia renal crònica (MRC) vegeu els apartats corresponents de diabetis mellitus i malaltia renal crònica.

## Limitacions de la recomanacions

Totes les recomanacions basades en punts de tall de l'RC i/o xifres de cLDL són de consens del grup de revisió, ja que deriven d'una evidència dèbil. És per

aquest motiu que, en la majoria d'aquestes recomanacions, s'indica que s'ha d'individualitzar cada cas i fer una valoració global tenint en compte altres FRCV i la situació clínica del pacient.

**Figura 1/Hipertrigliceridèmia: algoritme de decisió (prevenció primària)\***



\* El tractament farmacològic de la hipertrigliceridèmia depèn de la causa i del risc coronari del pacient. En les hipertrigliceridèmies  $\geq 1.000$  mg/dl (11,3 mmol/l), s'ha de considerar l'inici de gemfibrozilo 600 mg/12 h per prevenir la pancreatitis aguda.



## **Pregunta clínica 2: Quines són les xifres objectiu del colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (cLDL) en la prevenció primària en pacients no diabètics?**

### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	No hi ha una proposta de xifres d'objectiu terapèutic.
Consens	Per valorar la resposta al tractament, es recomana fer-ho en funció del cLDL.
Consens	Cal que es consideri i s'individualitzi la intensificació del tractament si la reducció del cLDL obtinguda no arriba al 30% del valor basal o el cLDL > 130 mg/dl.
Consens	Una estratègia centrada en el/la pacient implica l'ús d'estatines a dosis moderades en la majoria de casos. Si es vol reduir més el cLDL, cal fer-ho a partir de decisions compartides, tenint en compte que l'evidència és limitada.

### **Resum de l'evidència científica**

No hi ha uniformitat de criteri entre les diferents GPC i altres recomanacions publicades entre el 2014 i 2017.<sup>1,12,36,38-52</sup> En vuit guies no es recomanen objectius de reducció del cLDL, en set guies recomanen de manera preferencial un objectiu de cLDL i en tres guies recomanen de manera preferencial un objectiu de colesterol no-HDL.

La majoria dels assajos clínics de prevenció primària s'han fet amb estatines a dosis fixes (lovastatina 20-40 mg/dia, pravastatina 10-40 mg/dia, rosuvastatina 10 mg/d o atorvastatina 10 mg/dia) amb una reducció mitjana del cLDL que no arriba al 40%, excepte l'estudi JUPITER, realitzat amb rosuvastatina 20 mg/dia.

Una metanàlisi<sup>56</sup> publicada l'any 2016 que abraçava, també, la prevenció primària va concloure que la reducció mitjana d'1 mmol/l (38,7 mg / dl) del cLDL s'associava a un risc relatiu (RR) de 0,77 (és a dir, una reducció relativa del 23%) en el risc d'esdeveniments vasculars importants. Hem de tenir en compte que els estudis utilitzen habitualment dosis fixes d'estatines, sense fer modificacions en funció de la resposta analítica. Això fa que el nivell de cLDL obtingut post-tractament sigui una característica que depèn de la dosi i el fàrmac i, també,

de les característiques de la persona i la seva resposta al fàrmac però no disposem d'estudis que ens permetin valorar si els pacients amb cLDL baix per presentar una molt bona resposta a una dosi fixa d'estatines, tenen el mateix pronòstic que aquells que obtenen el mateix nivell de cLDL a base de l'augment sistemàtic de dosis i fàrmacs per a obtenir el mateix nivell baix de cLDL.

Malgrat que no hi hagi una evidència científica clara per recomanar assolir un objectiu terapèutic concret en prevenció primària, es considera que donar unes pautes de seguiment o de valoració de la resposta terapèutica pot ajudar els professionals a prendre decisions.

La nostra recomanació de consens és que no es proposi xifres d'objectiu terapèutic i, per valorar la resposta al tractament, és recomanable fer-ho en funció del cLDL i considerar de manera individualitzada la intensificació del tractament si la reducció del cLDL obtinguda no arriba al 30% del valor basal o el cLDL > 130 mg/dl, sempre que se n'hagi descartat un mal compliment (vegeu l'apartat 13).

Una estratègia centrada en el/la pacient implica l'ús d'estatines a dosis moderades en la majoria dels casos. Si es vol reduir més el cLDL, cal un enfocament de decisions compartides tenint en compte que l'evidència és limitada.

## **Limitacions de la recomanacions**

El grup de revisió ha tingut en compte per a fer les recomanacions les limitacions de l'evidència disponible i que l'elecció de qualsevol objectiu terapèutic està obert a debat pel que fa a la relació entre la reducció del cLDL i la reducció del risc. Considera que cal fer assajos clínics amb una estratègia de tractament escalonat d'acord amb diversos objectius de control per tal de poder tenir evidència en aquest aspecte.

## 7c. Prevenció secundària

### Pregunta clínica 1: *Cal tractar amb estatines tots els pacients amb la malaltia cardiovascular (CV) establerta?*

#### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
A	Per sota dels 82 anys, s'ha de tractar tots els pacients amb malaltia coronària establerta amb estatines, independentment del seu nivell de CT o cLDL.
C	Per sota dels 82 anys, s'ha de tractar els pacients amb malaltia cerebrovascular isquèmica aterotrombòtica amb estatines, independentment del seu nivell de CT o cLDL.
A	Per sota dels 82 anys, s'ha de tractar els pacients amb claudicació intermitent i comorbiditat associada (cardiopatia isquèmica, diabetis tipus 2 o malaltia cerebrovascular) amb estatines, independentment del seu nivell de CT o cLDL.
C	Per sota dels 82 anys, s'ha de tractar els pacients amb claudicació intermitent sense comorbiditat amb estatines, independentment del seu nivell de CT o cLDL.
Consens	A partir dels 82 anys, cal individualitzar el tractament en funció de la qualitat i expectatives de vida del pacient (vegeu l'apartat de gent gran).

#### Resum de l'evidència científica

Totes les guies estan d'acord en la necessitat d'iniciar el tractament amb estatines en els pacients amb malaltia cardiovascular establerta.<sup>1,42,52,57</sup>

En el cas de la malaltia coronària, hi ha múltiples assajos clínics que demostren la utilitat del tractament i la seva eficàcia en termes de mortalitat total i mortalitat cardiovascular. A més, és on hi ha més evidència acumulada a llarg termini. Els pacients s'han inclòs als estudis sense tenir en compte els seus nivells previs de colesterol total (CT) o cLDL, per la qual cosa s'indica el tractament independentment dels seus nivells lipídics.<sup>58</sup>

En el cas de la malaltia cerebrovascular, hi ha menys evidència sobre la seva utilitat. La disminució de nous esdeveniments (al límit de la significació estadística) només es demostra en pacients amb malaltia vascular isquèmica aterotrombòtica (no en pacients amb tromboembòlia o hemorràgies) sense disminuir la mortalitat total. Això influeix, sens dubte, en la intensitat de la recomanació, atès que l'evidència en aquest cas és més dèbil.<sup>59,60</sup>

En la malaltia arterial perifèrica, hi ha diversos estudis però bàsicament els resultats que n'han demostrat la utilitat es basen en l'estudi HPS amb simvastatina, on només se'n beneficiaven els pacients que patien comorbiditat, específicament diabetis tipus 2, malaltia cerebrovascular o cardiopatia isquèmica.<sup>61</sup>

El cas dels pacients amb clínica de claudicació intermitent (CI) presenta una manca d'estudis important, ja que n'hi ha pocs i de mida petita de la mostra, o bé són estudis amb pacients amb patologia cardiovascular establerta. Per valorar l'efectivitat del tractament en aquests pacients, calen més estudis, especialment, en la nostra població.

Si analitzem les dades dels estudis més importants sobre les característiques, evolució i pronòstic del problema des del 1990 fins ara,<sup>60,62-64</sup> hi ha una sèrie d'elements que ens permeten fer una reflexió:

- Els pacients amb clínica de CI presenten una patologia cardiovascular establerta (coronària o cerebrovascular) en gairebé el 60% dels casos.<sup>62</sup>
- Diversos estudis epidemiològics han mostrat que els pacients amb CI presenten un ITB mitjà aproximadament de 0,60 (amb una desviació estàndard de 0,14). Això fa que pràcticament més d'un 80% dels pacients amb CI presentin un ITB inferior a 0,75.<sup>63</sup>
- Els mateixos estudis ens mostren que segons disminueix l'ITB, augmenta la *hazard ratio* (quocient de riscos instantanis) de mortalitat total, tant en homes com en dones. Si tenim en compte el que hem dit anteriorment, els pacients amb CI presentarien una *hazard ratio* entre 3 i 5 de mortalitat total. Bàsicament, aquesta mortalitat es basaria en mortalitat cardiovascular segons els mateixos estudis.<sup>64</sup>

La majoria de pacients amb CI són homes de més de 65 anys, amb mitjanes de tensió arterial dins de valors normals i colesterol total al voltant de 200 mg/dl. Si apliquem aquestes característiques a la taula REGICOR, obtenim uns riscos coronaris entre un 5 i 17% a 10 anys. Si sabem que el risc s'augmenta de 3 a 5 vegades, és evident que podem considerar aquests pacients directament com a pacients de risc elevat.

Tot aquest raonament no deixa de ser una construcció a partir de dades epidemiològiques que cal comprovar mitjançant assajos clínics, que, a més, ens podrien donar informació pràctica sobre dosis i tipus d'estatina. Per tant, tot i considerar que sembla clínicament raonable el fet de proposar tractament en aquests pacients, el grup revisor d'aquesta guia proposa la necessitat de compartir aquesta manca d'evidència amb els pacients, així com demanar a les autoritats competents que fomentin la realització d'assajos clínics de qualitat que permetin contestar preguntes clínicament pertinents i no resoltes.

Pel que fa al límit d'edat que cal tractar, els estudis clínics han inclòs subjectes fins als 82 anys. A partir d'aquesta edat, s'aconsella per consens d'individualitzar el tractament en funció de la qualitat i expectatives de vida, ja que no s'ha observat que hi hagi diferències per edat als pacients inclosos als estudis. Per la qual cosa, no és d'esperar una pèrdua d'efectivitat sobtada. Sí que es fa esment de la necessitat d'entrar en un procés de decisions compartides on és important que el/la pacient sàpiga que no hi ha evidència al respecte i es valori amb ell la necessitat del tractament.

### **Pregunta clínica 2: *Cal fixar objectius de control del cLDL en els pacients en prevenció secundària?***

#### **Recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	No es recomana una única xifra de cLDL concreta per a tots els pacients en prevenció secundària.
Consens	En pacients en prevenció secundària estables no considerats de risc molt alt (vegeu-ne la recomanació següent), després de comprovar un bon compliment del tractament i de les mesures de canvi d'estil de vida, si no s'ha assolit una reducció del 50% dels nivells de cLDL inicials o un cLDL < 100 mg/dl, es pot indicar un tractament amb dosis elevades d'estatines després d'un procés de decisió compartida amb el pacient, donada la poca evidència existent.

Consens	<p>Els pacients en prevenció secundària i amb qualsevol de les característiques següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esdeveniments recorrents (&gt; 1 episodi d'SCA, hospitalització per clínica isquèmica, revascularitzacions per clínica isquèmica).</li> <li>• Esdeveniments en més d'un territori vascular.</li> <li>• Diabetis mellitus.</li> <li>• MRC amb FGe inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o QAC ≥ 30 mg/g.</li> <li>• Hipercolesterolèmia familiar.</li> </ul> <p>Es consideren pacients de molt alt risc cardiovascular, i per a disminuir el seu risc residual, es pot valorar una intensificació del tractament per aconseguir un objectiu de cLDL al voltant o per sota de 70 mg/dl, després d'un procés de decisió compartida amb el pacient.</p>
---------	--

La pregunta de si cal establir objectius de cLDL als pacients en tractament farmacològic amb estatines no està resolta i comporta discussió des de fa anys a tota la comunitat científica.

## Resum de l'evidència científica

La *GPC Osteba* 2017<sup>1</sup> no recomana objectius de control de colesterol ni les seves fraccions per al tractament amb estatines en prevenció secundària. Com a visió general, només les guies europees<sup>52</sup> recomanen objectius de control de cLDL en pacients en prevenció secundària i tractament farmacològic. No ho fan ni la *Guia NICE*,<sup>36</sup> ni la *Guia de l'AHA*.<sup>57</sup>

La recomanació de les guies europees es basa fonamentalment en l'evidència descrita del grup Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT) en diverses metaanàlisis dels assajos clínics amb estatines (2005, 2010) i algunes versions 2012 i 2015.<sup>35,65-67</sup> La base de les recomanacions és la Metanàlisi de Baigent et al. (2010), que inclou 26 assajos clínics, 170.000 pacients (anàlisi de dades individuals).<sup>66</sup> Es divideix en dues anàlisis: 5 assajos que comparen dosis menys i més intensives d'estatines i 21 assajos que comparen les estatines amb el placebo (bàsicament amb estatines a dosis fixes i sense establir objectius de CT o cLDL). L'anàlisi global (estudis prevenció primària, secundària, SCA) expressada per reducció de risc per 1 mmol/l (tal com s'especificava prèviament en el disseny i que és la mitjana de reducció del cLDL global) va trobar una reducció significativa d'esdeveniments vasculars majors (RR 0,78) i una reducció de la mortalitat per totes les causes (RR 0,9), principalment

representada per una disminució de la mortalitat coronària (RR 0,8) i altres causes cardíaques (RR 0,89), sense disminuir morts per ictus o altres causes vasculars. Es va observar una reducció del 20% anual dels esdeveniments CV majors i no es va trobar un nivell de cLDL sense benefici per la reducció. Cal tenir en compte que els estudis utilitzen habitualment dosis fixes d'estatines, sense fer modificacions en funció de la resposta analítica. Això fa que el nivell de cLDL obtingut posttractament sigui una característica que depengui de la dosi i el fàrmac, i, també, de les característiques de la persona i la seva resposta al fàrmac, però no disposem d'estudis que ens permetin valorar si els pacients amb cLDL baix per presentar una molt bona resposta a una dosi fixa d'estatines tenen el mateix pronòstic que aquells que obtenen el mateix nivell de cLDL, a base de l'augment sistemàtic de dosis i fàrmacs per a obtenir el mateix nivell baix de cLDL.

Els mateixos autors, en la publicació del 2010,<sup>66</sup> expliquen que quan es fa una anàlisi ajustada, no hi ha relació entre la magnitud de la disminució de cLDL obtinguda als estudis i la magnitud de l'efecte observat en disminució d'esdeveniments cardiovasculars. No es van observar diferències estadísticament significatives, tot i la mida de la mostra i la magnitud de les diferències entre els diversos AC (rang de disminució de cLDL que oscil·lava entre 0,39 i 1,77 mmol/l). La disminució de cLDL seria semblant (quant al percentatge de disminució), independentment del nivell inicial de cLDL.

Aquesta metanàlisi no ens aporta els resultats separatament per a pacients en prevenció primària i en prevenció secundària. Quan presenta resultats globals, comenta els resultats en mortalitat global i mortalitat cardiovascular, però quan mostra els resultats de dosis altes versus la resta, se centra en els esdeveniments coronaris i esdeveniments cardiovasculars. Cal no oblidar que els esdeveniments cardiovasculars són una variable menys robusta des d'un punt de vista de l'evidència, ja que inclou, en molts casos, procediments de revascularització i no hi ha informació sobre els esdeveniments succeïts durant els procediments de revascularització i la definició concreta de l'episodi.

El fet de no donar per separat les dades per a prevenció primària i secundària i de no disposar de les variables de mortalitat per a tots els casos, ja que només en disposa el Cholesterol Treatment Trialists (CTT), no ha permès fer les anàlisis adequades a experts independents com The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) o la Cochrane Collaboration.

En aquest sentit, hi ha una preocupació evident que es va fer palesa a la carta enviada al NICE el 2014 (abans de la darrera modificació) pel president del Royal College anglès (i d'altres professionals)<sup>68</sup> sobre el finançament, per part de la indústria farmacèutica, dels estudis i de la no disponibilitat de totes

les dades per poder fer una anàlisi independent, ja que només estan disponibles per part del CTT.

Les metanàlisis publicades fins ara han avaluat si els pacients amb un cLDL més baix després de tractament amb estatines tenen més bon pronòstic. Hi ha una clara associació estadística entre donar una bona resposta a estatines amb nivells baixos de cLDL i la disminució de la mortalitat per a totes les causes i la morbmortalitat coronària.<sup>36,68-73</sup> Aquesta associació no implica necessàriament que l'augment de dosis per aconseguir un nivell més baix de cLDL doni el mateix resultat que una resposta intensa al fàrmac, atès que els assajos clínics (AC) no han estat dissenyats per a obtenir uns nivells concrets de cLDL, sinó que el disseny que tenen es basava en l'administració d'una dosi predefinida d'una estatina concreta. És en aquest sentit que les diferents guies adopten interpretacions diferents, ja sigui directament de l'evidència (associació estadística) o bé per consens d'experts (que assumeixen una hipòtesi no demostrada de causalitat).

Les conseqüències de l'anàlisi de tots aquests estudis es resumeix en els punts següents:

1. Els pacients en prevenció secundària es beneficien del tractament amb estatines amb uns riscos acceptables, i aconseguixen una disminució de la mortalitat total i la morbmortalitat coronària.
2. Els pacients amb síndrome coronària aguda es beneficien del tractament precoç amb dosis intensives d'estatines durant els primers 1-2 anys.
3. Els pacients amb malaltia coronària crònica no han mostrat reducció de la mortalitat global ni la mortalitat cardiovascular amb l'ús d'estatines a dosis elevades enfront de dosis mitjanes. Sí que s'ha demostrat la disminució dels esdeveniments coronaris majors, tot i les limitacions metodològiques i de seguretat (criteris d'inclusió diferents en els estudis, prealeatorització per valorar si es toleren les estatines a dosis altes, pocs > 70 anys, baix percentatge de dones, limitacions que afecten l'aleatorització, assignació, cegament que pot donar lloc a una sobreestimació dels esdeveniments no mortals).
4. L'ús d'estatines a dosis elevades produeix una disminució del cLDL suplementària als pacients respecte de les dosis mitjanes. Els pacients tractats amb dosis elevades (DE) obtenen uns valors de cLDL de mitjana al voltant de 70 mg/dl, amb una DE d'uns 20 mg/dl la qual cosa fa que els pacients en tractament amb dosis elevades aconseguixin majoritàriament un cLDL inferior a 100 mg/dl. L'adopció sistemàtica per part d'algunes guies del valor 70 mg/dl com a objectiu no correspondria, doncs,



a una mitjana de 70 mg/dl, ja que això correspondria a estar per sota de 100 mg/dl aproximadament.

5. No hi ha estudis que hagin avaluat si els règims de tractament orientats a la consecució d'un objectiu concret de cLDL obtenen més bons resultats en termes de morbimortalitat.

Els nivells d'LDL poden ser una opció per a guiar el risc residual en els malalts amb prevenció secundària durant el seguiment, ja que poden alertar que el control és insuficient i que es pot beneficiar d'intensificar mesures (de canvis d'estil de vida i/o farmacològiques). En prevenció secundària i especialment en els malalts d'alt risc, poden ser un benefici, però no està demostrat que modifiquin la mortalitat global.<sup>74-76</sup>

Tot i la gran quantitat de metanàlisis publicades, en el fons, sempre estem girant al voltant dels mateixos AC, sobre els quals hi ha alguns biaixos. No representen a tota la població i no ens donen tota la informació que ens podrien donar sobre aspectes com ara els tipus de pacients que es podrien beneficiar més d'una intervenció més intensiva i la qualitat de les variables que mesuren esdeveniments no mortals o més susceptibles a biaix. Per tot això, igualment que hem pogut veure que el grup de pacients amb síndrome coronària aguda es comportava de manera diferent a la resta i allà sembla més clar l'efecte positiu d'un tractament més intensiu, hi podrien haver altres grups de pacients que se'n podrien beneficiar igualment, encara que, ara com ara, no ho podem afirmar amb el suport d'una clara evidència científica.

Clínicament sabem que hi ha un grup de pacients que presenten reingressos per nous esdeveniments i que, d'alguna manera, representen un subgrup de més risc.

En aquest subgrup de pacients de risc més alt (factors de risc concomitant, esdeveniments recurrents, polivascular...), el benefici clínic de la reducció de l'LDL serà superior, ja que partim de més risc absolut. Cal tenir en compte que el cLDL no és l'únic factor determinant de la recurrència, però és una diana terapèutica clara i amb benefici clínic demostrat en les diferents estratègies de disminució (dieta, estatines, altres hipolipemians, cirurgia de derivació...) en pacients amb o sense presència d'aquests factors de risc esmentats.

Hi ha estudis epidemiològics que ens poden ajudar a relacionar els factors que ens permetin identificar aquells pacients de més risc de recurrències.

- En un registre suec<sup>77</sup> es van analitzar pacients amb infart agut de miocardi (IAM) o ictus durant el primer any i a partir del primer any (població que defineixen estable). La població estable representava els 76.687 pacients

vius al cap d'un any d'un IAM o un ictus als quals se seguia una mitjana de 2,54 anys, amb un seguiment màxim de 5,5 anys. S'hi va trobar una probabilitat acumulada d'una recurrència (IAM, ictus o mort) en aquesta població estable del 9% en el segon any de l'IAM i del 20% als 36 mesos. S'hi van considerar factors de risc de recurrència l'edat, el sexe, l'IAM o l'ictus previ (> 2 esdeveniments), DM, antecedents d'insuficiència cardíaca i angina inestable o de no revascularització.

- En un altre estudi on es valorava l'eficàcia en les recidives del tractament amb ticagrelor > 12 mesos post-IAM, en el grup Placebo, la taxa de recurrències (compost per mort CV, IAM o ictus) als 3 anys va ser del 9%.<sup>78</sup>
- A Espanya, disposem de dades més antigues i escasses del seguiment a llarg termini. En un registre fet a Aragó entre 2000-2007 que va incloure 11.062 pacients amb IAM, es va trobar una taxa de reingrés per nou IAM del 44,5% en gent de 45 a 65 anys i del 74% als 3 anys.<sup>79</sup>
- L'anàlisi de dades del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en l'Atenció Primària (SIDIAP), no publicades, coincideixen amb l'augment d'*odds ratio* (OR) per als pacients amb determinats factors de risc, com ara les que indica l'estudi suec.

En resum, i referint les dades del registre suec (població amb un risc cardiovascular molt diferent a la nostra), hi ha més incidència de recurrències en prevenció secundària en els subgrups de pacients següents: DM (HR 1,47) i ictus (HR 1,31) o IAM previs (HR 1,51).

A partir de l'anàlisi dels estudis epidemiològics, podríem definir com a pacients de risc especial els pacients amb malaltia CV establerta i qualsevol de les situacions següents:

- Esdeveniments recurrents (> 1 episodi d'SCA, hospitalització per cardiopatia isquèmica, revascularitzacions per clínica isquèmica).
- Esdeveniments en més d'un territori vascular.
- Diabetis MRC i filtrat glomerular inferior a 45 ml/min/m<sup>2</sup> o QAC ≥ 30 mg/g).

El grup de revisió d'aquesta guia considera que es pot individualitzar la intensificació del tractament, després de comprovar un bon compliment del tractament i de les mesures de canvi d'estil de vida. També és necessari un procés de decisió compartida amb el pacient, atès que no s'ha demostrat la disminució de la mortalitat global i el benefici clínic no està ben demostrat.

### **Pregunta clínica 3: Quan s'ha d'iniciar el tractament amb estatines en pacients amb síndrome coronària aguda?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
A	S'ha d'iniciar el tractament amb estatines en els primers dies de l'ingrés d'un/a pacient amb síndrome coronària aguda, independentment de les xifres basals de colesterol.

#### **Resum de l'evidència científica**

La *GPC Osteba 2017*<sup>1</sup> recomana (grau d'evidència fort segons la metodologia GRADE) que, amb independència de les xifres basals de colesterol total i cLDL, en persones que són donades d'alta després d'una síndrome coronària aguda s'ha d'iniciar el tractament amb estatines.

Així mateix, s'han revisat les GPC actualitzades (2014-2017) amb referència a la pregunta.<sup>36,42,51,80,81</sup> En resum, recomanen que s'iniciï un tractament d'alta intensitat, en absència de contraindicació, independentment de les concentracions basals del colesterol. Recomanen com a consens, l'inici, des dels primers dies, de l'ingrés per tal de millorar l'adherència i compliment, tot i que no s'ha demostrat una millora en els esdeveniments amb l'inici precoç respecte de l'inici dins les primeres setmanes.

El paper de l'inici precoç de les estatines en la síndrome coronària aguda (SCA) s'analitza en la revisió Cochrane del 2014.<sup>58</sup> Aquesta metanàlisi inclou 18 estudis aleatoritzats amb 14.303 pacients, amb inici precoç (primers 14 dies) d'estatina versus placebo o no tractament en pacients amb SCA. En els resultats, no es va trobar una reducció significativa de la variable principal combinada amb mort, IAM no fatal, ictus a 1 mes (RR 0,93; IC 95%, 0,8-1,08) o als 4 mesos (RR 0,93; IC 95%, 0,81-1,06), ni tampoc amb el risc de mort per totes les causes, tots els IAM, tots els ictus, mort CV, revascularització o IC a 1 mes o 4 mesos. Es va observar una disminució de l'angina inestable significativa als 4 mesos (RR 0,76; IC 95%, 0,59-0,96) i en els procediments de revascularització (RR 0,7; IC 95%, 0,52-0,93) (5 estudis de 1.999 participants). La incidència de miopatia va ser del 0,13% dels pacients tractats amb estatines (creatina-cinasa (CK) > 10 per sobre de l'LSN) versus 0,015% en el control. La toxicitat muscular greu es va limitar bàsicament al grup amb simvastatina de 80 mg.

En la discussió, els autors apunten la possibilitat del benefici de les estatines en tots els esdeveniments perquè s'observa una tendència al benefici, però la potència de la metanàlisi és insuficient per detectar reduccions de risc significatives, ja que s'estima que es requeriria una inclusió de > 34.000 pacients amb SCA. Conclouen que l'ús precoç (en els 14 dies post-SCA) de les estatines pot ser segur i que les dosis altes es poden plantejar en el context de l'SCA. L'inici precoç redueix l'ocurrència d'angina inestable a partir dels 4 mesos (24%) i de revascularització als 12 mesos (30%). Els estudis suggereixen que l'inici durant l'hospitalització millora l'adherència a les estatines quan la teràpia s'inicia a l'hospital després de l'SCA. S'ha de valorar els efectes adversos potencials en els pacients amb risc de miopatia (edat avançada, baix IMC, i alteració de la funció renal).

#### **Pregunta clínica 4: Quina dosi d'estatina es recomana en pacients amb síndrome coronària aguda?**

##### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
A	Es recomana el tractament amb estatines d'alta intensitat en pacients amb síndrome coronària aguda, independentment de les xifres basals de colesterol.
Consens	S'ha de considerar una dosi més baixa d'estatines en pacients amb risc alt d'efectes adversos per interaccions: edat avançada, polimedicació, insuficiència renal i hepatopatia o insuficiència hepàtica, IMC baix.

##### **Resum de l'evidència científica**

La *GPC Osteba 2017*<sup>1</sup> recomana (grau fort) que, amb independència de les xifres basals de CT i cLDL, en persones que són donades d'alta després d'una SCA, s'iniciï el tractament amb estatines, tot considerant-ne segures les dosis altes, llevat de la simvastatina de 80 mg. Qualifica la qualitat de l'evidència com a moderada, basada principalment en la revisió Cochrane 2011.<sup>82</sup> L'inici de tractament amb estatines a dosis moderades o altes dins dels 14 dies posteriors a la síndrome coronària aguda redueix l'angina inestable als 4 mesos i els procediments de revascularització als 12 mesos. No s'assoleix la reducció significativa de mort,

IAM ni ictus (variable combinada) ni en 1 o 4 o 12 mesos, tot i que les tendències semblen favorables.

Així mateix, s'han revisat les GPC actualitzades (2014-2018) amb referència a la pregunta. En resum, recomanen iniciar una estatina d'alta intensitat, en absència de contraindicació, independentment de les concentracions basals del colesterol.<sup>36,38,42,43,51,80,81,83,84</sup>

El període post-IAM representa un període d'alt risc en les recurrències d'esdeveniments coronaris. Un règim més intensiu amb estatines podria representar un benefici clínic superior en aquest període post-IAM. Bàsicament hi ha dos estudis d'esdeveniments clínics que analitzen aquesta pregunta, amb règims d'estatines d'intensitat moderada (pravastatina de 40 mg o simvastatina de 20 mg), enfront de l'alta intensitat amb atorvastatina de 80 mg o simvastatina de 80 mg. En l'estudi IMPROVE-IT<sup>85</sup> es van incloure 4.162 pacients amb SCA recent (18% amb diabetis) i comparava el tractament amb pravastatina de 40 mg/dia versus alta intensitat amb atorvastatina de 80 mg/dia; amb un seguiment mitjà de 2 anys. Es va assolir una reducció del 16% (26,3% versus 22,4%,  $p = 0,005$  en la variable combinada (mort per totes les causes, IAM, ictus, hospitalització per angina inestable i revascularització), principalment a costa d'un descens en procediments de revascularització (14% menys en el tractament intensiu) i en l'hospitalització per angina inestable (29% menys en l'alta intensitat). La reducció de mort per totes les causes o coronària no va arribar a la significació estadística, tot i que va presentar una tendència clara a la reducció (reducció del 28% de mort per a totes les causes en el grup intensiu,  $p = 0,07$ ). L'altre estudi va ser l'A to Z<sup>86</sup> que va analitzar 4.497 pacients amb SCA (24% amb diabetis) que comparava una estratègia d'intensitat moderada amb placebo durant 4 mesos, i, posteriorment, amb simvastatina de 20 mg/dl versus una estratègia d'alta intensitat amb simvastatina de 40 mg/dl durant 1 mes i, posteriorment, simvastatina de 80 mg/dl; amb un seguiment mitjà a 2 anys. La variable principal combinada (mort CV, IAM no fatal, ictus i reingrés per SCA) va passar al 16,7% dels pacients amb la intensitat moderada i en un 14,4% dels pacients amb alta intensitat (alt risc (HR) 0,89,  $p = 0,05$ ). Es va fer una *landmark* anàlisi on es va objectivar una reducció de la variable principal a partir dels 4 mesos (reducció del 25%, HR 0,75,  $p = 0,02$ ). Una limitació d'aquest estudi va ser la falta de potència per tenir un nombre d'esdeveniments menor de l'esperat i una taxa de discontinuació del tractament superior a l'esperada, d'un 33%.

Altres estudis que han comparat dosis d'estatines en pacients amb SCA recent són l'estudi de Colivichi et al.<sup>87</sup> però ho va fer en una població de més risc que els anteriors comentats, que analitzava 290 pacients amb IAM i malaltia coronària no revascularitzable, tractats amb atorvastatina de 20 mg/dl versus

atorvastatina de 80 mg/dl. Es va assolir una reducció de la variable principal combinada (mort CV, IAM no fatal i ictus no fatal) del 44%,  $p = 0,027$ .

Així mateix, hi ha disponibles diversos metanàlisis que analitzen la pregunta de major versus menor intensitat d'estatina, tot i que recullen diversos escenaris i no tan sols l'SCA. Un dels principals és el del grup de CTT publicat al 2010,<sup>66</sup> que incloïa 26 assajos clínics d'estatines, amb un total de 170.000 persones. En la metanàlisi es van incloure 5 assajos d'estatines de menys versus més intensitat ( $n = 39.612$  pacients); 2 dels quals són en SCA (8.679 pacients) (A to Z i IMPROVE-IT). En l'anàlisi de menys versus més intensitat hi va haver una reducció de risc relativa del 15% de la taxa d'esdeveniments vasculars majors (mort coronària, IAM no fatal, revascularització, ictus). El grup amb dosis més baixes presentava un risc absolut anual del 5,3% versus 4,5% en el grup més intensament tractat. Els autors conclouen que la metanàlisi aporta una evidència forta que la reducció de l'LDL amb estatines comporta una reducció de dosi que depèn dels esdeveniments CV majors, proporcional a la magnitud de reducció del cLDL.

Una altra metanàlisi de Mill et al.,<sup>70</sup> publicada el 2011, va comparar el règim d'estatina a dosis altes (atorvastatina de 80 mg) versus moderades o baixes (simvastatina de 20 mg, pravastatina de 40 mg o lovastatina de 5 mg...). S'hi incloïen 10 estudis aleatoritzats de prevenció secundària, amb un total de 41.778 pacients i un seguiment mitjà a 2,5 anys. 3 dels estudis eren en SCA. En la subanàlisi dels 3 assajos clínics d'SCA (IMPROVE-IT, A to Z, Colivichi et al.), la reducció de mortalitat total va ser d'un 25% (RR 0,75; IC 95%, 0,61-0,91) i la de mortalitat CV del 26% (RR 0,74; IC 95%, 0,59-0,94). Els ictus es van reduir un 14% amb la teràpia més intensiva. No es va objectivar una reducció significativa de mort coronària i IAM no fatal, ni de mort no CV. Els autors estimen un NNT 119 (IC 95%, 63-1.346) per prevenir una mort CV a l'any. En la discussió, valoren les dades de l'anàlisi de l'SCA com a concloents.

Dues metanàlisis prèvies, Afilalo et al.,<sup>71</sup> publicada al 2007, i Josan et al.,<sup>72</sup> del 2008, van incloure estudis aleatoritzats en insuficiència coronària estable i SCA amb estatines d'alta intensitat versus moderada o baixa. En el subgrup de malalts amb SCA (incloent ambdós IMPROVE-IT i A to Z), van extreure dades molt similars, que objectiva una reducció de mortalitat del 25% (OR 0,75; IC 95%, 0,61-0,93) amb una reducció absoluta de l'1,1% (4,6% versus 3,5%) i un NNT estimat de 91. Sense que el règim intensiu suposés més taxa de discontinuació ni miopatia de manera significativa, es va observar una incidència superior d'elevació de transaminases (AST 3 vegades superior a l'LSN) (1,5 versus 0,4%) de manera significativa.

## **Pregunta clínica 5: *Cal tractar precoçment amb estatines els pacients en la fase aguda de l'ictus?***

### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	Es recomana tractar els pacients amb estatines després de les dues primeres setmanes d'un episodi d'AVC o AIT.

### **Resum de l'evidència científica**

La *GPC Osteoba 2017*<sup>1</sup> fa un resum de l'evidència existent fins al moment:

- En pacients amb accident cerebrovascular (AVC) agut i sense cardiopatia isquèmica, l'atorvastatina de 80 mg produeix més benefici que placebo en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars majors (mort coronària, IAM no mortal i reanimació després d'una aturada cardíaca) que en la reducció d'un AVC agut.<sup>88</sup>
- En pacients amb AVC d'origen aterotrombòtic sense cardiopatia isquèmica, l'atorvastatina de 80 mg disminueix la recurrència d'AVC isquèmic, mentre que es produeix un augment dels AVC hemorràgics.<sup>88,89</sup> Prèviament s'havia suggerit que les estatines eren efectives durant la fase aguda de l'AVC isquèmic,<sup>90,91</sup> no obstant això, en un assaig posterior,<sup>92</sup> no es va confirmar aquesta hipòtesi.

S'identifica una metanàlisi que podria respondre aquesta pregunta i quantificar els possibles efectes beneficiosos de les estatines en el tractament dels AVC i AIT isquèmics, però no es van observar reduccions de la mortalitat als 30 dies de l'esdeveniment agut.<sup>93</sup> Els autors d'una altra metanàlisi posterior d'estudis observacionals i assajos clínics no recomanen la prescripció rutinària d'estatines en la fase aguda d'un AVC.<sup>94</sup>

Els estudis publicats posteriorment a la guia base: EUREKA,<sup>95</sup> STARR07,<sup>96</sup> ASSORT<sup>97</sup> amb rosuvastatina de 20 mg, simvastatina de 40 mg, atorvastatina de 20 mg o pitavastatina de 4 mg o rosuvastatina de 5 mg, no aconsegueixen provar el benefici de l'estatina.

En una revisió sistemàtica i metanàlisi publicada l'any 2013,<sup>98</sup> s'hi van incloure tants estudis observacionals com AC i volien investigar si l'ús d'estatines en



el moment d'iniciar-se l'ictus es traduïa en una funcionalitat millor (escala de Rankin modificada entre 0 i 2) o si es morien menys. Hi van incloure 113.148 pacients de 27 estudis. En els estudis observacionals, el tractament amb estatines va tenir més bons resultats als 90 dies sobre la funcionalitat i, tant als 90 dies, com després d'un any de seguiment en la mortalitat. En l'únic AC que va analitzar els beneficis de les estatines en els pacients que rebien trombolítics, els resultats van ser desfavorables quant a mortalitat als 90 dies. Quant al benefici del tractament amb estatines iniciat les primeres 72 hores de l'ictus, només amb els estudis observacionals s'apunta a millores en la funcionalitat i risc de mort als 90 dies de seguiment.

Els nous estudis no aporten cap canvi en la recomanació respecte de la *Guia Osteba 2017*.<sup>1</sup>



## 8/Mesures no farmacològiques

**Pregunta clínica 1: *Són efectives les modificacions de l'estil de vida que afecten el perfil lipídic en la reducció de la morbimortalitat CV en prevenció primària i secundària?***

**Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

Grau de recomanació	Recomanació
A	No fumar.
A	Seguir una dieta tipus mediterrània.
A	Consumir entre tres i set racions de fruita seca, preferentment crua sense sal, per setmana (una ració són 25 g, pes net, sense closca, equivalent a un grapat amb la mà tancada) en substitució de greixos saturats.
A	Substituir el consum d'àcids grassos saturats o l'excés hidrats de carboni per àcids grassos poliinsaturats i àcids grassos monoinsaturats.
B	Reduir el consum d'aliments que continguin àcids grassos saturats en excés i els que puguin contenir compostos nocius (mantega i algunes carns processades).
B	Evitar la ingesta d'àcids grassos trans. No superar l'1% de l'energia total diària.
B	Consumir peix o marisc un mínim de 3 dies per setmana, especialment el peix blau pel seu contingut en àcids grassos poliinsaturats omega-3.
B	Es pot consumir fins a 1 ou al dia.
B	Consumir diàriament aliments amb alt contingut en fibra (25-30 g/dia).
A	Es pot consumir xocolata negra (preferentment $\geq 70\%$ de cacau) entre dues i tres racions de 30 g per setmana.
A	Consum diari amb moderació de cafè (entre 3-5 tasses/dia) o te.

B	Practicar activitat física diària d'intensitat moderada de 30-40 minuts, un mínim de 5 dies per setmana.
B	Evitar el consum d'alcohol.
Consens	Fomentar l'estil de vida saludable en persones amb obesitat o sobrepès.

## Resum de l'evidència científica

La majoria de GPC consultades recomanen:<sup>1,36,42,99-101</sup>

- La dieta mediterrània, disminució dels greixos saturats o trans, consum diari de fruites i vegetals, i consum de peix blau, com a mínim, 2 dies per setmana. La *Guia de la Societat Europea de Cardiologia (ESC)* i la *Societat Europea de Cardiologia (EAS)*<sup>100</sup> aconsella substituir els aliments rics en greixos trans o saturats (margarines, olis tropicals, carns grasses o processades, dolços, crema, mantega, formatge) pels aliments indicats abans, greixos monoinsaturats (oli d'oliva verge extra) i greixos poliinsaturats (olis vegetals no tropicals), per mantenir els greixos trans < 1,0% de l'energia total i els greixos saturats < 10% (< 7% si el colesterol plasmàtic està elevat). Segons les recomanacions de la SEA 2018<sup>101</sup> hi ha evidències sobre diferents tipus de dietes, com ara la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), la dieta vegana/vegetariana i la dieta baixa en greixos amb patrons alimentaris de base vegetal, baixes en àcids grassos saturats, colesterol, sodi i amb un alt contingut en fibra, potassi i àcids grassos insaturats, que també són beneficioses i redueixen els FRCV.
- La pràctica d'exercici físic d'intensitat moderada 30 minuts al dia. La SEA 2018<sup>101</sup> recomana practicar activitat física adaptada a les particularitats de cada individu. Puntualitza que la freqüència de l'exercici és més important que la intensitat que pugui tenir i que hauria de ser diària però és acceptable un mínim de 3-5 vegades per setmana.
- Limiteu el consum d'alcohol amb diferents recomanacions: no supereu les 2-4 unitats/dia o < 20 g/dia de consum d'alcohol en els homes i 1-3 unitat/dia o < 10 g/dia en les dones i abstenir-se en els pacients amb hipertriglicèridèmia.
- Eviteu el consum i l'exposició al tabac.
- Reduïu el pes si hi ha sobrepès. La *Guia SIGN*<sup>42</sup> recomana reduir-ne almenys un 3% i mantenir-lo.

## DIETA

Una revisió sistemàtica d'estudis de cohorts i AC controlats aleatoris de Mente et al.<sup>102</sup> va observar una forta associació entre el consum de vegetals, nous, àcids grassos monoinsaturats, dieta mediterrània i patrons d'alta qualitat dietètica (alt contingut de vegetals, fruita, llegums, cereals integrals, peix) i un menor risc de malaltia coronària.

Una metanàlisi d'estudis prospectius de Sofi et al.<sup>103</sup> va trobar una associació entre una adherència superior a la dieta mediterrània i la reducció del risc de mortalitat per totes les causes, de mortalitat cardiovascular i la reducció en la incidència de malalties neoplàsiques.

L'estudi PREDIMED,<sup>104</sup> un assaig clínic multicèntric que es va fer en subjectes d'alt risc sense antecedents de malaltia cardiovascular va constatar que la dieta mediterrània enriquida amb fruits secs (nous, avellanes i cacauets) i oli d'oliva verge extra reduïa en un 30% el risc d'infart de miocardi, d'accident vascular cerebral o de mort per causa cardiovascular. Partint de les dades de l'estudi, es va estimar que la ingesta desitjable d'àcids grassos monoinsaturats per a la població espanyola és d'un 20 a 25% de l'energia diària (45-55 g/dia), la font principal ha de ser l'oli d'oliva verge extra, i la ingesta desitjable d'àcid alfa-linolènic (ALA) és d'un 0,5-1,0% de l'energia diària (0,25-2,25 g/dia), que s'obté preferentment amb el consum de nous i vegetals de fulla verda.

Les evidències científiques actuals constaten que la ingesta d'un ou diari no incrementa el risc cardiovascular.<sup>105,106</sup>

Una metanàlisi d'estudis prospectius<sup>107</sup> va relacionar un consum superior de xocolata/cacau amb una menor incidència de malaltia cardíaca coronària, accident vascular cerebral i diabetis mellitus tipus 2, i va concloure que el màxim benefici s'obté amb el consum de 2 a 3 racions de 30 g per setmana.

Pel que fa al consum de cafè i te, una metanàlisi<sup>108</sup> va detectar una relació inversa no lineal entre el consum de cafè sencer i la malaltia cardiovascular, amb una reducció superior del risc pel consum mitjà entre 3-5 tasses/dia i un efecte protector semblant per la malaltia cardíaca coronària i l'accident vascular cerebral, però sense efecte aparent en consums de més de 5 tasses/dia o de cafè descafeïnat. Posteriorment, dos grans estudis prospectius<sup>109,110</sup> confirmen una relació inversa entre el consum de cafè i la mortalitat total i per diverses causes. En relació amb el consum de te, una metanàlisi d'estudis prospectius va relacionar el consum habitual de te amb una millor salut cardiovascular, amb reduccions de la incidència de malaltia cardiovascular, i mortalitat total i cardíaca.<sup>111</sup>

## ACTIVITAT FÍSICA

En la metanàlisi d'estudis de cohorts prospectius de Zheng et al.,<sup>112</sup> es va observar que un increment d'aproximadament 30 minuts caminant a pas normal al dia durant cinc dies a la setmana s'associava a una reducció del risc de malaltia coronària en un 19%.

En la metanàlisi d'estudis de cohorts prospectius de Sofi et al.,<sup>113</sup> es va observar que les persones que van realitzar un moderat i alt nivell d'activitat física en el seu temps lliure (AFTL) van obtenir una reducció significativa del risc de malaltia coronària.

En la metanàlisi de Sattelmair et al.<sup>114</sup> es va trobar que les persones que realitzen l'equivalent a 150 minuts/setmana d'activitat física en el seu temps lliure tenen un 14% menys risc de malalties CV que aquells que no ho fan, i els que realitzen una activitat física equivalent a 300 minuts/setmana tenen un 20% menys risc de malaltia CV. També van observar que les dones obtenen majors reduccions del risc que els homes amb el mateix nivell d'exercici.

En el document *Activitat física per a la salut i reducció del sedentarisme* del Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat,<sup>115</sup> s'aconsella a la població adulta que practiqui, com a mínim, 150 minuts d'activitat física moderada a la setmana o bé 75 minuts d'activitat vigorosa o una combinació d'ambdues, i que afegeixi, almenys dos dies a la setmana, activitats d'enfortiment muscular i millora de la massa òssia i activitats per millorar la flexibilitat. S'indica que s'obtenen més beneficis si l'activitat física es realitza durant 300 minuts d'activitat física moderada o 150 minuts d'activitat vigorosa o una combinació equivalent.

## ALCOHOL

El consum baix d'alcohol mostra un efecte protector en diferents metanàlisis.<sup>116,117</sup> Si bé aquest efecte desapareix quan es consumeix una gran ingesta d'alcohol, encara que sigui ocasional (> 60 g d'alcohol pur o > 5 begudes per ocasió, com a mínim mensualment).

Aquests resultats concorden amb els obtinguts en unes altres metanàlisis,<sup>118-120</sup> on l'objectiu va ser conèixer l'associació entre el consum d'alcohol i el risc d'ictus o malaltia isquèmica cardíaca. La relació dosi-resposta mostra una relació curvilínia, amb un efecte protector de l'alcohol amb consums de baix risc. En el cas de l'home, un consum < 31-35 g/dia es va associar amb una disminució del risc de mortalitat. En les dones, el menor risc es va observar amb consums menors d'11-12 g/dia. Aquest efecte protector desapareix per sobre de 63 g/dia en l'home i 14 g/dia en la dona. Els consums excessius aug-

menten el risc de mortalitat. En el cas de l'ictus hemorràgic, hi ha una associació positiva entre el consum excessiu i el risc de mortalitat per ictus hemorràgic. Aquest efecte beneficiós amb consums baixos-moderats d'alcohol també sembla que s'observi en pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular.<sup>119</sup>

Una altra revisió sistemàtica i metanàlisi<sup>121</sup> indica que el consum de baix risc d'alcohol es va associar amb una reducció del risc de mortalitat cardiovascular, d'esdeveniments coronaris, mortalitat coronària i mortalitat total. No es va trobar associació entre el consum de baix risc d'alcohol i disminució del risc d'incidència ni mortalitat per ictus.

L'estudi PREDIMED<sup>104</sup> va mostrar que els bevedors moderats de vi negre o cervesa (1 o més gots al dia) mostraven una reducció del risc cardiovascular en comparació amb els no bevedors. No obstant això, els autors reconeixen que és possible que l'efecte observat pugui estar influenciat per la presència de més malalties en abstemis i grans bevedors, i que, per tant, cal fer més estudis d'intervenció per valorar el benefici potencial de la ingesta moderada de vi i cervesa.

Per aquest motiu, la recomanació general és evitar el consum d'alcohol.

## TABAC

En la metanàlisi de Maeda et al.<sup>122</sup> es va confirmar que el cessament del tabaquisme tenia clars beneficis sobre els perfils lipídics i lipoproteïnes.

Deixar de fumar té clars beneficis en l'RCV total i, especialment, en el cHDL, però s'ha de tenir en compte que cal prevenir l'augment de pes en les persones que deixen de fumar.

## OBESITAT/SOBREPÈS

Diverses revisions narratives d'estudis de cohorts<sup>123,124</sup> van trobar resultats contradictoris en els estudis analitzats. Mentre que alguns van trobar disminució de la mortalitat mitjançant la pèrdua intencional de pes en persones obesas, uns altres en van trobar un augment.

La revisió sistemàtica i metanàlisi d'Harrington et al., publicada al 2009,<sup>125</sup> va observar que la pèrdua de pes intencional té un efecte neutral en la mortalitat total. No obstant això, la pèrdua de pes intencional té un petit efecte beneficiós en pacients classificats com a pacients especialment obesos amb mala salut (amb factors de risc), però sembla estar associat amb un lleuger augment de la mortalitat en persones sanes quan l'índex de massa corporal (IMC) està dins de la normalitat o sobrepès.

En una anàlisi de 57 estudis prospectius realitzats a l'Europa occidental i Amèrica del Nord,<sup>126</sup> la mortalitat més baixa es va observar entre 22,5 i 25 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. Per sobre d'aquest rang, per cada 5 kg/m<sup>2</sup> que augmentava l'IMC, el risc de mortalitat total, de la qual la mortalitat cardiovascular era la causa més freqüent, augmentava en un 30%. En el rang d'IMC superior (25-50 kg/m<sup>2</sup>), per cada 5 kg/m<sup>2</sup> que augmentava l'IMC, el risc de mortalitat per IAM, mortalitat per ictus i mortalitat CV augmentava en un 40%. Per a la malaltia coronària, la magnitud de l'associació positiva amb l'IMC en aquest estudi es pot explicar, en gran part, per la tensió arterial, les lipoproteïnes i la diabetis.

L'associació de l'obesitat amb malaltia CV i diabetis es va observar, també, en una altra metanàlisi d'estudis prospectius que va identificar la comorbiditat associada a l'obesitat.<sup>127</sup> Aquesta associació de l'obesitat amb la malaltia cardiovascular pot estar mediada per altres factors de risc que s'associen de manera positiva amb l'obesitat, com es va observar en l'estudi del Prospective Studies Collaboration, on no es fa un ajustament per tensió arterial, lípids sanguinis ni diabetis, perquè els consideren mecanismes mitjançant els quals l'IMC afecta la mortalitat vascular.

Wormser et al.<sup>128</sup> van realitzar una metanàlisi de 58 estudis prospectius, en el qual van trobar que, en ajustar l'anàlisi només per edat, sexe i consum de tabac, un IMC > 20 kg/m<sup>2</sup> s'associava amb un risc superior de malaltia cardiovascular. Després d'un nou ajustament per PA, història de diabetis, CT i cHDL, la *hazard ratio* (HR) es redueix substancialment, i és semblant després d'ajustar addicionalment per consum d'alcohol, tabac o estatus socioeconòmic.

En una metanàlisi de 97 estudis prospectius<sup>129</sup> es va observar un augment del risc de mortalitat total en les persones amb un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. En l'anàlisi per graus d'obesitat, no es va observar un augment del risc de mortalitat total en el grau 1 (IMC=30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) en comparació amb el pes considerat adequat (IMC= 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>). En el grup de sobrepès (IMC= 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>), es va observar una disminució de la mortalitat total. Tot i que l'obesitat sembla estar associada a un risc superior de mortalitat, no és clar que la pèrdua voluntària de pes produeixi un benefici sobre l'augment de la supervivència en persones obeses.

## Recomanacions segons l'evidència

Les modificacions de l'estil de vida que afecten el perfil lipídic en la reducció de la mortalitat CV han d'estar adreçades a fer intervencions sobre la dieta, l'exercici físic i l'abandonament del consum de tabac.

La primera intervenció terapèutica per reduir l'RCV és el consell d'abandonar el consum de tabac, ja que el benefici d'aquesta intervenció és superior a la del tractament hipolipemiant. Aquesta recomanació és obligada i cal insistir-hi sistemàticament, estigui o no el/la pacient en tractament farmacològic.

És recomanable aconsellar el patró dietètic mediterrani a la població en general i a les persones que han tingut un episodi coronari. Els canvis dietètics es tradueixen molt ràpidament en modificacions en els nivells de TG, mentre que les xifres de CT triguen algunes setmanes a assolir nivells estables amb dieta mantinguda. És aconsellable esperar de 3 a 6 mesos per comprovar l'eficàcia de les mesures no farmacològiques en el colesterol plasmàtic.<sup>130</sup>

L'exercici modifica favorablement el perfil lipídic, per tant, és recomanable practicar exercici físic aeròbic d'intensitat moderada de 30 minuts, amb un mínim de 5 dies per setmana.

És per tot això que els professionals sanitaris han de recomanar:

1. No fumar. S'ha d'aconsellar no fumar, i informar dels mètodes d'ajut existents que poden doblar l'efectivitat del consell.<sup>130</sup>
2. Seguir una dieta de tipus mediterrània. El consell dietètic ha de ser qualitatiu cap a l'adopció d'aquest tipus de dieta que es caracteritza per l'ús d'oli d'oliva verge extra, 4-5 cullerades soperes/dia (una cullerada sopera estàndard equival a 15 ml o 12 g); un alt consum d'aliments d'origen vegetal (fruites, verdures, llegums, cereals, fruits secs i llavors); un consum moderat de peix, marisc, productes làctics (iogurt i formatge), aus de corral i ous, i un baix consum de carns vermelles i processades, i també de dolços. Es tracta d'una dieta rica en nutrients clau, com àcids grassos monoin-saturats (oli d'oliva), àcids grassos poliinsaturats (peix i fruita seca), fibra dietètica (cereals, verdura, fruita i llegums), polifenols (vi, oli d'oliva verge extra, fruita i verdura), vitamines (vitamines A, D, E, àcid fòlic, riboflavina i vitamina B12) i minerals (potassi, calci, fòsfor i magnesi), que podrien explicar els beneficis cardiovasculars associats en aquest tipus de dieta.
3. Consumir oli d'oliva verge extra. La ingesta d'oli d'oliva verge extra redueix el risc de malaltia coronària i millora el perfil lipídic. S'ha de procurar consumir-ne la major part en cru, ja que tots els olis fregits perden part de les bones qualitats que tenen. Es desaconsellen especialment els olis de coco, de palma i palmític, que estan en la composició de determinats productes de pastisseria industrial, gelats i cuina oriental. Aquests olis es comercialitzen com a olis vegetals.
4. Fomentar el canvi d'hàbits alimentaris i l'augment d'activitat física en casos de sobrepès i obesitat.



5. Substituir el consum d'àcids grassos saturats o hidrats de carboni per àcids grassos poliinsaturats i àcids grassos monoinsaturats<sup>131</sup> (taula 8 i taula 9) i evitar la ingesta d'àcids grassos trans. No s'ha de superar l'1% de l'energia total. Els àcids grassos trans són àcids grassos insaturats que han sigut parcialment hidrogenats per aconseguir convertir olis vegetals en greixos semisòlids. Aquests greixos semisòlids no tenen cap valor nutricional, tot i així, són àmpliament utilitzats en les margarines, cuina comercial i menjars manufacturats. Aquests greixos empitjoren clarament el perfil lipídic perquè augmenten el cLDL i redueixen el cHDL, i alteren marcadament la raó CT/cHDL.

Reduir el consum d'aliments que continguin àcids grassos saturats en excés i els que puguin contenir compostos nocius (mantega i algunes carns processades). Les racions de carn s'han d'ajustar a les necessitats proteiques que estableix una dieta equilibrada (es desaconsellen racions de més de 150 g i s'ha d'optar preferentment per la carn de conill, pollastre i gall dindi. S'aconsella reduir el consum de carns vermelles i, dins d'aquestes, triar les peces més magres. Cal retirar el greix visible de la carn. Les vísceres i embotits només s'han de consumir esporàdicament. Reduir el consum de productes làctics rics en greix, fonamentalment la mantega, nata i formatges grassos.

6. Consumir peix o marisc, com a mínim, 3 dies per setmana, especialment el peix blau pel seu contingut en àcids grassos poliinsaturats omega-3 (àcid eicosanpentaenoic [EPA] + àcid docosahexaenoic [DHA]). Exemples de peix blau: verat, tonyina, emperador, salmó, sorell, sardines i anxoves.<sup>131</sup>
7. Consumir diàriament aliments amb alt contingut en fibra (25-30 g/dia). Consumir verdures i hortalisses (dues o més racions al dia), fruites (dues o tres peces diàries) i llegums (com a mínim, tres cops a la setmana).
8. Consumir entre 3 i 7 racions de fruita seca, preferentment crua sense sal, per setmana<sup>104</sup> (una ració són 25 g, pes net, sense closca, equivalent a un grapat amb la mà tancada) en substitució de greixos saturats. La fruita seca conté un elevat contingut d'àcids grassos poliinsaturats omega-3 vegetals (àcid alfa-linolènic [ALA]) i proteïna vegetal d'alta qualitat, fibra, minerals, vitamina E i altres antioxidants.
9. En relació amb la ingesta d'ous, el consum no és perjudicial en el context d'una dieta saludable. Es pot consumir fins a un ou al dia.
10. Es pot consumir xocolata negra (preferentment  $\geq 70\%$  de cacau) entre dues i tres racions de 30 g per setmana en el context d'una dieta saludable. És preferible consumir-la durant el dia, i evitar-ne el consum a la nit després de sopar.



11. Consum diari amb moderació de cafè (entre 3-5 tasses/dia) o te (verd o negre). Aquestes begudes són acalòriques, tret de si es consumeixen amb sucre, que sempre s'ha de limitar o suprimir en cas de sobrepès o obesitat, diabetis mellitus tipus 2 o dislipèmia aterogènica.
12. Practicar exercici i activitat física diària amb intensitat moderada. Caminar, fer natació, pujar escales o ballar un mínim de 30-40 minuts cinc o més dies per setmana mitjançant la incorporació de l'activitat habitual a la rutina diària. Les recomanacions d'activitat física també es poden aconseguir sumant períodes més curts; aquests períodes han de ser d'almenys 10 minuts cadascun.
13. Evitar el consum d'alcohol.
14. Explicar al pacient o la pacient la importància de llegir l'etiqueta dels aliments per triar els que més s'adaptin a les seves necessitats dietètiques.

**Taula 8/Contingut en àcids grassos i colesterol (mg/100 g) dels diferents greixos**

Greixos	Saturats	Monoinsaturats	Poliinsaturats	Colesterol
<i>Vegetals</i>				
Margarina (60% de greix)	15,3	12,4	29,7	0
Oli de blat de moro	12,7	24	59	0
Oli de cacau	60	33	3,0	0
Oli de cacauet	16,9	46	32	0
Oli de coco	87	5,8	1,8	0
Oli de gira-sol	13,1	32	50	0
Oli de gira-sol ric en oleic	6,2	75	14,3	0
Oli de palma	49	37	9,3	0
Oli de palmist	82	11,4	1,6	0
Oli de soja	14,4	23	58	0
Oli d'oliva	13,5	74	8,4	0
<i>Animals</i>				
Cansalada de porc	39,2	45,1	11,2	93
Greix de boví	49,8	41,8	4,2	94
Greix de gall dindi	29,4	42,9	23,1	98
Greix de pollastre	29,8	44,7	20,9	99
Greix de xai	47,3	40,6	7,8	100
Mantega (80% de greix)	52,6	23,5	2,0	200
Oli de fetge de bacallà	22,6	46,7	23	570
Oli de salmó	19,8	29	40	485

Font: adaptada de FAO 2010<sup>132</sup> i de Moreiras i Carvajal 2009.<sup>133</sup>

<b>Taula 9/Contingut en àcids grassos dels fruits secs i llavors</b>				
<b>Greixos</b>	<b>Saturats</b>	<b>Monoinsaturats</b>	<b>Poliinsaturats</b>	<b>Colesterol</b>
Ametlles	4,24	36,66	10,03	0
Anacards	7,54	26,44	3,76	0
Avellanes	3,9	42,2	5,66	0
Cacauets	9,22	23,4	14,0	0
Festucs o pistatxos	6,8	31,4	6,1	0
Nous	6,43	9,19	40,23	0
Nous de macadàmia	11,2	60,8	1,6	0
Pinyons	4,6	19,9	41,1	0
Pipes de gira-sol	5,63	13,7	21,5	0
Sèsam	8,3	21,7	25,5	0

Font: adaptada de Moreiras i Carvajal 2009.<sup>133</sup>

## Pregunta clínica 2: *Són eficaços els aliments funcionals en el tractament de les persones amb dislipèmies?*

### Resum de les recomanacions segons l'evidència

Grau de recomanació	Aliment	Recomanació
A	Àcids grassos omega-3	No és recomanable utilitzar suplementes d'omega-3 per disminuir la morbidimortalitat cardiovascular, ni en prevenció primària ni secundària.
Consens	Fitosterols	No és recomanable utilitzar suplementes de fitosterols en la prevenció de malaltia cardiovascular.
Consens	Llevat d'arròs vermell	No és recomanable utilitzar el llevat d'arròs vermell.
Consens	Berberina	No és recomanable el seu ús de manera sistemàtica, atès que en manquen estudis rellevants.

### Resum de l'evidència científica

Els fitosterols o esterols vegetals són molècules d'origen vegetal estructuralment semblants al colesterol que s'afegeixen a diferents aliments, principalment, margarines, iogurts, cereals i productes lactis. Es recomanen per al tractament de la hipercolesterolèmia, ja que actuen sobre els lípids sanguinis.

La proteïna de soja s'ha utilitzat com una opció terapèutica amb el propòsit de reduir el cLDL, tot i que les guies no fan una recomanació clara sobre com s'ha de fer servir.

Diferents guies fan recomanacions sobre els àcids grassos omega-3, derivats del peix (àcid eicosanpentanoic i àcid docosahehexanoic) i dels vegetals (àcid alfalinolènic) com a suplementes i/o mitjançant la ingestió de peix, tot i que no queda clar quin és el benefici dels suplementes d'omega-3 en la dieta.<sup>1,36,42,99,100</sup>

Les guies ESC/EAS<sup>100</sup> confirmen que els aliments funcionals que contenen fitosterols (esterols i estanols de plantes) són eficaços per reduir els nivells de cLDL en una mitjana del 10% quan es consumeixen en quantitats de 2 g/dia. L'efecte reductor del colesterol se suma al que s'obté amb una dieta baixa en greixos o l'ús d'estatines. També es concreta que no s'han realitzat estudis ni

s'han publicat assajos clínics que investiguin l'efecte dels fitosterols (estanols/esterols) en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars.

Segons les recomanacions de la SEA 2018,<sup>101</sup> hi ha evidències sobre la ingesta diària d'aliments suplementats amb dosis de 2 g/dia de fitosterols, ja que tenen un efecte moderat de reducció del colesterol total i del cLDL que és additiu al dels fàrmacs hipolipemians.

### ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3

En una metanàlisi del 2018 que va incloure assajos aleatoris i va implicar almenys 500 participants amb una durada de tractament d'almenys un any, va demostrar que els àcids grassos omega-3 no tenien cap associació significativa amb la malaltia coronària mortal o no fatal ni amb cap dels principals esdeveniments vasculars.<sup>134</sup>

### FITOSTEROLS

No s'han publicat assajos clínics que investiguin l'efecte dels fitosterols (estanols/esterols) en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars.

En les diverses metanàlisis que estudien l'efecte dels fitosterols en els lípids sèrics de pacients amb hipercolesterolèmia, s'hi ha observat una reducció addicional de 14 mg/dl del CT i de 13,26 mg/dl en el cLDL, sense modificació en el cHDL ni TG en pacients amb hipercolesterolèmia en tractament amb estatinas. Quan s'ha comparat l'efecte dels esterols versus estanols en el nivell de lípids sèrics, no s'hi han observat diferències clínicament rellevants en CT, cLDL, cHDL o TG.

Tampoc s'hi ha trobat cap evidència d'associació entre les concentracions d'esterols i el risc de malaltia cardiovascular.<sup>1</sup>

### PROTEÍNA DE SOJA

La proteïna de soja indueix un efecte reductor moderat del cLDL quan s'utilitza per substituir proteïnes d'origen animal.<sup>1</sup> Sense això, aquest efecte no s'ha pogut confirmar si es tenen en compte els canvis que es produeixen en altres components nutricionals.

### MONACOLINA I LLEVAT VERMELL D'ARRÒS

El llevat vermell d'arròs és una font de pigment fermentat que s'ha utilitzat a la Xina com a colorant alimentari. Els efectes hipocolesterolèmics del llevat vermell

d'arròs es deuen a un mecanisme similar al de les estatines (inhibició de la hidroximetilglutaril coenzim A reductasa [HMG-CoA]) de les monacolines.

Els preparats d'arròs amb llevat vermell comercialitzats contenen diferents concentracions de monacolines i redueixen el CT i el cLDL en grau variable,<sup>135</sup> encara que la seguretat a llarg termini del consum d'aquests productes no està prou documentada.

A més, la seva qualitat pot variar notablement. No obstant això, s'han descrit uns efectes secundaris semblants als observats amb les estatines en algunes persones que consumeixen aquests aliments bioactius. En un assaig clínic aleatoritzat (ACA) fet a la Xina sobre pacients amb malaltia coronària, es va observar que l'ús d'un extracte d'arròs amb llevat vermell parcialment purificat va reduir la taxa d'episodis recurrents en un 45%.<sup>136</sup> No s'han fet més estudis per confirmar aquesta troballa. S'ha observat un efecte hipocolsterolèmic clínicament rellevant (fins a un 20% de reducció) amb preparats de llevat vermell d'arròs que aporten una dosi diària de 2,5-10 mg de monacolina K146.

## BERBERINA

Quant a la berberina, una metanàlisi recent ha avaluat els efectes en els lípids plasmàtics.<sup>137</sup> Va incloure un total de 6 estudis clínics amb persones d'ètnia asiàtica. La comparació entre berberina més intervenció en l'estil de vida i placebo ha indicat que, en el grup de berberina, les concentracions plasmàtiques de cLDL i TG es van reduir de manera més eficaç que en el grup control. Aquests estudis, però, no són de bona qualitat i l'heterogeneïtat és estadísticament significativa. A més, se'n desconeix l'efecte sobre la reducció de la morbiditat i mortalitat CV, per la qual cosa no es disposa de prou evidència per recomanar-ne l'ús.

## Recomanacions segons l'evidència

Els aliments funcionals es coneixen com aquells que proporcionen beneficis en la salut més enllà dels seus valors nutricionals bàsics. Entre ells hi ha els àcids grassos omega-3, els esterols vegetals i la proteïna de soja.

Els àcids grassos omega-3, derivats del peix (àcid eicosanpentanoic i àcid docosahexanoic) i dels vegetals (àcid alfa-linolènic), són recomanats com a suplement i/o mitjançant la ingesta de peix. Els resultats dels estudis actuals no proporcionen cap suport per recomanar-ne l'ús i disminuir la morbimortalitat cardiovascular, ni en prevenció primària ni secundària.

Quant als fitosterols o esterols vegetals, es tracta de molècules d'origen vegetal estructuralment similars al colesterol que també han estat proposats per al tractament de la hipercolesterolèmia i afegits a diferents aliments, principalment margarines, iogurts, cereals i productes lactis, a causa de la seva acció sobre els lípids sanguinis. No hi ha evidència per a recomanar l'ús de suplementes de fitosterols en la prevenció de la malaltia cardiovascular.

La proteïna de soja s'ha utilitzat com una opció terapèutica amb el propòsit de reduir el cLDL, tot i que les guies no fan una recomanació clara sobre l'ús que se n'ha de fer. No hi ha assajos clínics que investiguin l'efecte de la soja en la reducció d'esdeveniments cardiovasculars.

Els preparats d'arròs amb llevat vermell comercialitzats contenen diferents concentracions de monacolines i redueixen el CT i el cLDL en un grau variable.<sup>135</sup> A més, la qualitat pot variar notablement segons el preparat. No obstant això, s'han descrit uns efectes secundaris semblants als observats amb les estatines i no s'han realitzat prou estudis que n'avaluin el benefici risc, per la qual cosa no se'n recomana l'ús.

Pel que fa a la berberina, assajos clínics sobre intervenció en l'estil de vida han demostrat que les concentracions plasmàtiques de cLDL i TG es van reduir de manera més eficaç. No obstant això, no hi ha estudis clínics aleatoritzats de bona qualitat, cal validar l'eficàcia de la berberina en el tractament de la dislipèmia.

En els estudis, no han estat inclosos embarassades, ancians ni pacients amb hepatopatia o insuficiència renal.

## **Consideracions sobre l'ús dels aliments funcionals**

Si la persona decideix consumir aliments funcionals, és important informar de la possibilitat d'efectes secundaris i d'interaccions farmacològiques.

No s'ha de substituir un tractament farmacològic per un de nutricional, sobretot en pacients d'alt risc.

### **Pregunta clínica 3: Quines intervencions són més eficaces per aconseguir modificar l'estil de vida en pacients amb dislipèmies?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Punt de bona pràctica clínica	S'han d'aplicar les estratègies d'intervenció continuada d'intensitat baixa-alta, principalment en les consultes d'infermeria basades en el consell dietètic i/o promoció d'estils de vida saludables (activitat física, consell antitabac, consum d'alcohol).
Punt de bona pràctica clínica	S'han de seleccionar aquelles estratègies que s'adaptin millor a les preferències, estils de vida i valors dels pacients.
Punt de bona pràctica clínica	Es recomana aplicar l'estratègia de les 5 A (Avaluar, Aconsellar, Acordar, Ajudar i Assegurar).
Consens	Els continguts de l'educació sanitària es poden administrar de manera individual o grupal (activitat comunitària).

#### **Resum de l'evidència científica**

A la *GPC Osteba 2017*<sup>1</sup> es recomanen estratègies d'intervenció basades en el consell dietètic i/o activitat física de manera continuada en pacients seleccionats. El suggeriment és que se seleccionin aquelles estratègies que millor s'adaptin a les preferències, estils de vida i valors dels pacients, alhora que recomana l'estratègia de les 5 A (Avaluar, Aconsellar, Acordar, Ajudar i Assegurar) com a estratègia més factible al nostre medi, i adherir-se als recursos locals sobre millores d'estil de vida.

En relació amb l'exercici físic, la *Guia NICE*<sup>36</sup> recomana realitzar exercicis que es puguin incorporar a la vida diària (ex.: pujar les escales a peu). Els consells han de tenir en compte les necessitats personals, preferències i circumstàncies. Els objectius s'han d'acordar amb el/la pacient i s'han de donar instruccions per escrit sobre els beneficis de l'activitat i els recursos que hi ha en l'àmbit local, i els professionals implicats poden ser de diverses disciplines.

La *Guia de la Societat Europea de Cardiologia (ESC) i la Societat Europea d'Ateroesclerosi (EAS)*<sup>100</sup> sobre el tractament de les dislipèmies recomana un enfocament integral centrat en el/la pacient i la família, localitzat al centre



d'atenció sanitària, en lloc d'abordar els factors de risc individuals. Ressalten que és fonamental aprofitar l'experiència de les diferents disciplines per deixar de fumar, adoptar una dieta, realitzar activitat física i exercir i mantenir la salut mental, independentment que els experts estiguin involucrats directament en l'atenció als pacients com a membres de l'equip o siguin professionals de la medicina i de la infermeria formats específicament per això. Aconsellen tècniques per millorar l'adherència als canvis en l'estil de vida i el tractament farmacològic.

## **Tècniques per al canvi de comportament**

Les intervencions sobre el canvi de comportament dietètic i d'activitat física a través d'aplicacions d'ordinador tenen la potencialitat de poder arribar a grans grups de població, que mostren resultats prometedors i en milloren el comportament pel que fa a l'exercici i la dieta.<sup>138-140</sup>

En una revisió sistemàtica, les intervencions adreçades a millorar l'activitat física o els comportaments dietètics de manera aïllada es van mostrar en general més eficaces que les intervencions que volien millorar els dos comportaments.<sup>141</sup>

Entre les tècniques de canvi de comportament, l'automonitoratge del comportament, la comunicació de riscos i el suport social s'han mostrat relativament més eficaços que altres tècniques.<sup>142</sup>

Pel que fa a les intervencions per millorar l'adhesió a consells dietètics en la prevenció i maneig de malalties cròniques en adults, les intervencions més prometedores quant a l'adhesió de les recomanacions són el seguiment telefònic, els vídeos, els contractes, la retroalimentació/*feedback*, les eines de nutrició i les intervencions múltiples.<sup>143</sup>

## **Intensitat de la intervenció**

Hi ha evidència consistent que les intervencions intensives aconsegueixen resultats més bons en canvis de comportaments saludables.

La U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recomana l'assessorament dietètic conductual intensiu (sessions múltiples de 30 o més minuts) per als pacients adults amb hiperlipèmia i altres factors de risc coneguts de malaltia crònica cardiovascular. Indica que aquest consell el poden impartir els professionals de medicina d'atenció primària o bé altres especialistes, com ara nutricionistes o dietistes. Aquest assessorament conductual consisteix en automonitoratge, habilitats per superar les barreres comunes per a la selecció

d'una dieta saludable, ajuda als pacients per establir les seves pròpies metes, guies de compra i de preparació d'aliments, jocs de rol, i organització de suport social (estratègia de les 5 A: Avaluar, Aconsellar, Acordar, Ajudar i Assegurar).<sup>144</sup>

En una altra revisió sistemàtica que avaluava les intervencions sobre assessorament conductual per promoure l'exercici i la dieta sana en pacients sense malaltia cardiovascular, hipertensió arterial, diabetis mellitus ni hiperlipèmies,<sup>145</sup> les intervencions d'intensitat mitjana-alta (més de 30 minuts, 3 a 24 sessions telefòniques o 1 a 8 sessions personals) van mostrar beneficis en la conducta i en variables de salut intermèdies.

El consell aïllat en forma de material escrit i consell breu sobre modificacions d'estil de vida impartit de manera individual en una sessió de 30 minuts s'ha mostrat menys eficaç en pacients sans amb hipertensió en estadi 1 o prehipertensió, que intervencions en diverses sessions individuals o grupals.<sup>146</sup>

## **Lloc de la intervenció**

Pel que fa al lloc de la intervenció, les intervencions de promoció d'activitat física en l'àmbit escolar han mostrat efectes positius en les conductes relacionades amb els estils de vida i millores en la forma física.<sup>147</sup>

En una revisió sistemàtica, les intervencions més eficaces en el canvi conductual de salut avaluats van ser el consell mèdic o el consell individualitzat impartit al lloc de treball o a l'escola.<sup>148</sup>

## **Estratègies d'intervenció i necessitat d'adaptació**

El consell dels professionals sanitaris és efectiu contra el tabac i el consum de risc d'alcohol. Per modificar la dieta i augmentar el nivell d'activitat física, les evidències científiques disponibles són insuficients, però se'n recomana l'abordatge pels efectes saludables demostrats que comportarien aquests canvis. En el nostre medi, l'estratègia de les 5 A (Avaluar, Aconsellar, Acordar, Ajudar i Assegurar) es considera més factible i efectiva que altres, com l'entrevista motivacional. Les estratègies adoptades exigeixen una adaptació al context en el qual seran aplicades, així com una reorganització dels centres. Entre les estratègies clíniques i organitzatives que s'han identificat que poden facilitar la integració d'aquestes intervencions, hi ha el redisseny de les agendes per donar més prioritat als programes de promoció de la salut, cooperació entre els professionals dels centres, especialment el binomi professional de la medicina-professional de la infermeria, selecció de les poblacions diana, noves eines d'informació i suport, coordinació amb recursos i organitzacions en la comunitat, entre d'altres.<sup>149</sup>

## Recomanacions segons l'evidència

La dieta és una part essencial del tractament de la hipercolesterolèmia. Una dieta adequada i un estil de vida saludable poden reduir el risc de malaltia coronària.

Recomanem que s'utilitzin estratègies d'intervenció continuada d'intensitat baixa-alta principalment en les consultes d'infermeria basades en el consell dietètic i/o promoció d'estils de vida saludables (consell antitabac, consum d'alcohol, activitat física) utilitzant el model de les 5 A (Avaluar, Aconsellar, Acor-dar, Ajudar i Assegurar) com a estratègia més factible al nostre medi.<sup>144</sup>

Els continguts de l'educació sanitària es poden administrar de manera indi-vidual o grupal (activitat comunitària).

L'èxit de la teràpia dietètica i modificacions de l'estil de vida depèn dels dife-rents factors relacionats amb l'adherència al tractament. Aquesta adherència és multidimensional i està determinada per l'acció recíproca de diferents factors relacionats amb el pacient, el tractament, la malaltia, el sistema o l'equip d'as-sistència sanitària i factors socioeconòmics.<sup>150</sup>

L'OMS recomana com a mesura del comportament un enfocament multimè-tode que combini mesures objectives raonables i d'autonotificació factibles. Per això, cap estratègia de mesura única es considera òptima.<sup>150</sup>

La valoració de l'adherència al tractament dietètic i modificacions de l'estil de vida es realitzarà amb l'entrevista clínica amb preguntes sobre el compliment, i, paral·lelament, amb l'ajut de tests senzills, el qüestionari d'adherència a la dieta mediterrània (figura 2)<sup>151</sup> i el qüestionari *Brief Physical Activity Assessment Tool- BPAAT* (figura 3),<sup>152,153</sup> que no requereixen un gran esforç ni un augment important del temps en la pràctica clínica, i així poder realitzar les intervencions més adients basades en el model de les 5 A.

Quan els canvis en l'estil de vida i les modificacions dietètiques no aconse-gueixen arribar a l'objectiu desitjat, s'ha de plantejar el tractament farmacològic.

Actualment, l'incompliment del tractament farmacològic és un problema assistencial important que pot afectar la salut dels pacients, i és una de les possibles causes del fracàs del tractament. L'avaluació del compliment es durà a terme amb l'entrevista clínica i, paral·lelament, amb l'ajut de tests senzills sobre el compliment de la presa de la medicació com el test Morisky-Green (figura 4).<sup>154</sup>

Per aconseguir una adherència terapèutica millor (dieta, activitat física, estil de vida saludable i tractament farmacològic) és important fomentar la partici-pació activa de les persones en les seves cures, i proporcionar-los una infor-mació clara, veraç i comprensible que els capaciti en la presa de decisions que l'adherència terapèutica comporta.

## Limitacions de la recomanació

Les intervencions que es poden dur a terme per millorar els estils de vida poden ser molt variades, pel que fa a les tècniques utilitzades (educació, persuasió, incentivació), complexitat de les intervencions (simples o múltiples), resultats d'eficàcia que s'avaluen, la intensitat i durada de les intervencions, així com el professional que les realitza (sanitari o no, professional de la medicina, professional de la infermeria...), etc. Les variables de resultat no estan estandarditzades, i l'adhesió a les recomanacions sol ser variable. D'altra banda, el contingut de les intervencions per millorar comportaments en salut sovint està deficientment informat en els estudis. Tot això fa que sigui molt difícil obtenir conclusions sobre les característiques òptimes que haurien de tenir les intervencions per aconseguir canvis en els estils de vida.

**Figura 2/ Compliment d'una dieta mediterrània (PREDIMED) i intervencions<sup>151</sup>**

### Qüestionari de dieta: freqüència del consum d'aliments durant el darrer any

#### Primer apartat

< 1 vegada al dia: 0 punts  
1 vegada al dia: 1 punt  
≥ 2 vegades al dia: 2 punts

#### Tercer apartat

< 2 vegades a la setmana: 0 punts  
2-3 vegades a la setmana: 1 punt  
≥ 4 vegades a la setmana: 2 punts

#### Segon apartat

< 4 vegades a la setmana: 2 punts  
4-6 vegades a la setmana: 1 punt  
≥ 7 vegades a la setmana: 0 punts

#### Quart apartat

Cap: 0 punts  
1 vegada al dia: 0 punts  
≥ 2 vegades al dia: 0 punts

#### Interpretació de la puntuació:

- De 25 a 36 punts: dieta adequada; no cal intervenir-hi; cal reforçar hàbits
- De 13 a 24 punts: dieta adequada en alguns aspectes; cal intervenir-hi i modificar hàbits
- < 12 punts: dieta inadequada; cal una intervenció dietètica intensa i estructurada

### Freqüència diària de consum dels aliments següents durant el darrer any

Aliment	Quantitat	< 1	1	≥ 2
Pa	1-2 llesques			
Verdura/amanida	1 plat/porció			
Fruita	1 peça/porció			
Iogurt/llet	1 iogurt/got			

Pasta o arròs	1 plat			
Oli d'oliva/gira-sol/colza	1 cullerada sopera			
Aigua	3 gots (250 ml/got)			
<b>Freqüència setmanal de consum dels aliments següents durant el darrer any</b>				
<b>Aliment</b>	<b>Quantitat</b>	<b>&lt; 4</b>	<b>4-6</b>	<b>≥ 7</b>
Carn	1 plat			
Embotits	2-3 talls			
Formatge	1 porció			
Brioixeria/pastisseria	1-2 peces			
Margarina/mantega	1 culleradeta de cafè			
Begudes ensucrades	1 got o llauna			
Menjar ràpid	1 àpat			
<b>Freqüència setmanal de consum dels aliments següents durant el darrer any</b>				
<b>Aliment</b>	<b>Quantitat</b>	<b>&lt; 2</b>	<b>2-3</b>	<b>≥ 4</b>
Peix	1 plat			
Llegums	1 plat o porció			
Fruita seca	1 grapat			
<b>Freqüència diària de consum d'alcohol durant el darrer any</b>				
<b>Aliment</b>	<b>Quantitat</b>	<b>&lt; 1</b>	<b>1</b>	<b>≥ 2</b>
Una beguda alcohòlica	1 got/copa/ampolla			

El text castellà original de la taula ha estat traduït.

### Figura 3/Test d'exercici breu - Brief Physical Activity Assessment Tool (BPAAT)

#### 1. Qüestionari d'activitat física breu per a les consultes d'atenció primària:

- (A) Quantes vegades per setmana practiqueu 20 MINUTS d'activitat física INTENSA que us faci respirar ràpidament i amb dificultat? (per exemple, córrer, aixecar pesos, excavar, aeròbic, bicicleta ràpida, o caminar a un ritme que us impedeixi parlar amb normalitat).

- ☐ 3 o més vegades per setmana  
☐ 1-2 vegades per setmana  
☐ Mai

Puntuació:

- 4
- 2
- 0

- (B) Quantes vegades per setmana practiqueu 30 MINUTS d'activitat física MODERADA o passegeu de manera que augmenta la vostra freqüència cardíaca o respireu amb més intensitat del normal? (per exemple, tasques domèstiques, carregar pesos lleugers, anar en bicicleta a una marxa regular, jugar amb infants, a petanca o un partit de dobles de tennis).

- ☐ 5 o més vegades per setmana  
☐ 3-4 vegades per setmana  
☐ 1-2 vegades per setmana  
☐ Mai

Puntuació:

- 4
- 2
- 1
- 0

Puntuació total: A + B: \_\_\_\_\_

Puntuació  $\geq 4$  = «Suficientment» actiu (cal animar el/la pacient a CONTINUAR la seva activitat)

Puntuació 0-3 = «Insuficientment» actiu (cal animar el/la pacient a AUGMENTAR la seva activitat)

Font: adaptada de Puig Ribera et al. 2012<sup>152</sup> i Puig-Ribera et al. 2015.<sup>153</sup>

**Figura 4/ Compliment del tractament farmacològic. Test de Morisky-Green<sup>154</sup>**

Preguntes	Sí	No
Us oblideu alguna vegada de prendre els medicaments?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Preneu els medicaments a les hores indicades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quan us trobeu bé, deixeu de prendre la medicació?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si alguna vegada us provoca malestar, deixeu de prendre la medicació?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nota: qualsevol resposta negativa implica que el pacient no és complidor.

## 9/Tractament farmacològic

### **Pregunta clínica 1: *Quin és el tractament hipolipemiant més eficaç en la prevenció de la malaltia cardiovascular?***

Els hipolipemiants són un grup de fàrmacs heterogeni que inclou les estatines, els fibrats, els segrestants dels àcids biliars, els inhibidors de l'absorció de colesterol (ezetimiba), els àcids grassos omega-3 i els inhibidors de la proteïna convertasa subtilisina-kexina (PCSK9). Aquests fàrmacs milloren el perfil lipídic en diferents graus.

Amb aquesta pregunta es pretén donar resposta a quin d'aquests grups de fàrmacs és el més eficaç per reduir el risc de desenvolupar malaltia cardiovascular, tant en prevenció primària com secundària.

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
A	Les estatines són el tractament d'elecció en prevenció primària en les situacions en què estigui indicat.
A	Les estatines són el tractament d'elecció en la prevenció secundària de la malaltia ateroscleròtica.

#### **Resum de l'evidència científica**

La *GPC Osteba 2017*<sup>1</sup> recomana amb un grau d'evidència forta el tractament amb estatines, tant en prevenció primària com secundària en les situacions en què aquestes estiguin indicades. Aquesta guia s'alinea totalment amb aquestes recomanacions. Ara bé, resumim les evidències de guies, revisions sistemàtiques i metanàlisis publicades posteriorment. Totes les guies que s'han publicat posteriorment fan la mateixa recomanació pel que fa al tractament d'elecció.<sup>36,38,42,51,155,156</sup>

A diferència de la resta, la *Guia britànica del National Institute of Clinical Excellence (NICE)*<sup>36</sup> de 2014 i la *Guia escocesa SIGN 2017*<sup>42</sup> fan una selecció d'estatines, i recomanen l'atorvastatina de 20 mg/dia, en el cas de prevenció pri-



mària, i, en la prevenció secundària, l'atorvastatina de 80 mg/dia després de valorar el benefici-risc del tractament conjuntament amb el pacient.

No s'han trobat noves metanàlisis des de la publicació de la *Guía Salud* que vulguin respondre la pregunta de quin tractament és millor.

La revisió sistemàtica de Silverman et al.<sup>56</sup> avalua l'associació entre disminució de cLDL i reducció de risc cardiovascular, i selecciona els assajos clínics amb hipolipemians de més de 6 mesos de durada publicats entre 1966 i 2016. A la metanàlisi, s'hi inclouen 49 assajos clínics i 312.175 participants (edat mitjana de 62 anys, 24% dones, cLDL de mitjana de 122 mg/dl. La reducció del risc (RR) d'esdeveniments vasculars majors per 1 mmol/L (38,7 mg/dl) és de 0,77 (IC 95%, 0,71-0,84;  $p < 0,01$ ) amb les estatines i de 0,75 (IC 95%, 0,66-0,86;  $p = 0,002$ ) per la resta de tractaments (dieta, resines, *bypass ileal* [derivació jejunoileal], ezetimiba). Per altres intervencions, els RR observats davant dels esperats partint de la reducció del cLDL aconseguida en els assajos és de 0,88 (IC 95%, 0,83-0,92) versus 0,94 (IC 95%, 0,93-0,94) per als fibrats ( $p = 0,02$ ) i de 0,49 (IC 95%, 0,34-0,71) versus 0,61 (IC 95%, 0,58-0,65) per als inhibidors de la PCSK9 ( $p = 0,25$ ). No en podem treure conclusions sobre quin tractament és millor.

La revisió sistemàtica de Koskinas et al.<sup>157</sup> tampoc permet donar resposta a la pregunta, ja que se centra en els assajos en prevenció secundària i pretén avaluar el benefici de tractaments més intensius enfront d'altres més moderats.

No s'han publicat nous assajos clínics que permetin donar resposta a la pregunta de quin tipus d'hipolipemiant és millor. Els assajos clínics publicats amb ezetimiba o els inhibidors de la PCSK9 afegeixen el fàrmac al tractament amb una estatina i ho comparen amb una estatina sola.

### **Pregunta clínica 2: Quina és l'estatina d'elecció en prevenció primària i prevenció secundària?**

Amb aquesta pregunta es vol/en seleccionar la/les estatina/es d'elecció en la prevenció primària i secundària de la malaltia cardiovascular. S'exigirà a aquests fàrmacs que demostrin beneficis sobre morbiditat i mortalitat CV i que alhora tinguin un perfil de seguretat favorable.

## Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
A	<b>La simvastatina, l'atorvastatina i la pravastatina</b> haurien de ser les estatines d'elecció en la <b>prevenció primària</b> de la malaltia cardiovascular.
A	<b>La simvastatina, l'atorvastatina i la pravastatina</b> haurien de ser les estatines d'elecció en la <b>prevenció secundària</b> de la malaltia cardiovascular.

## Resum de l'evidència científica

### Guies de pràctica clínica (GPC)

La *GPC Osteba*<sup>1</sup> recull les consideracions següents quant a la selecció de fàrmacs:

- En prevenció primària, no se selecciona cap estatina per sobre d'una altra.
- En prevenció secundària, en canvi, indica que s'han d'utilitzar les estatines que han demostrat reducció de morbidimortalitat cardiovascular: simvastatina, atorvastatina i pravastatina. Assenyala que hi ha molt poques evidències sobre eficàcia i seguretat comparada entre les diferents estatines. Alguns assajos han comparat directament dosis altes d'atorvastatina (80 mg) amb dosis moderades d'estatines o estatines menys potents (simvastatina 20 mg o pravastatina 40 mg); aquests estudis no estaven dissenyats per conèixer l'eficàcia de cada estatina. Un altre estudi va comparar estatines a dosis màximes, sense proporcionar dades de variables clíniques. Una metanàlisi en xarxa no ha trobat diferències en la mortalitat cardiovascular entre les diferents estatines, dades que concorden amb estudis anteriors en pacients en prevenció secundària.
- En la guia s'inclou un apartat específic sobre rosuvastatina i pitavastatina.
  - Amb rosuvastatina, hi ha dades de morbidimortalitat davant del placebo en pacients normocolesterolèmics amb insuficiència cardíaca d'origen isquèmic; malgrat les reduccions importants en el cLDL (45% i  $p < 0,001$ ) i de PCR (37% i  $p < 0,001$ ), el tractament amb 10 mg de rosuvastatina no demostra beneficis sobre la variable combinada de mort cardiovascular, ictus o infart de miocardi. En l'assaig GISSI-HF, tampoc no hi va haver diferències en la variable mortalitat o ingrés hospitalari. En l'assaig AURORA en pacients amb hemodiàlisi, rosuvastatina de 10 mg no va

demostrar diferències en la variable combinada d'esdeveniments mortals i no mortals).

- Pitavastatina ha estat estudiada en pacients amb insuficiència cardíaca (el 25% amb IAM previ) a dosis de 2 mg (estudi PEARL) en pacients japonesos. Després d'un seguiment de 2 anys, no es van trobar millores enfront del placebo en la variable combinada de mort cardiovascular i hospitalització per empitjorament de la insuficiència cardíaca crònica. Tampoc es van trobar diferències en les variables secundàries.

La *Guia britànica NICE*<sup>36</sup> del 2014, en el cas de la prevenció primària, recomana atorvastatina 20 mg/dia en pacients amb risc de desenvolupar malaltia cardiovascular, superior o igual al 10% als 10 anys, segons l'eina QRISK2, sempre que els canvis en l'estil de vida hagin estat insuficients. Aquesta mateixa recomanació s'aplica als pacients amb DM o MRC. En el cas de la prevenció secundària, es recomana atorvastatina de 80 mg/dia, amb dosis més baixes, si hi ha risc d'interaccions farmacològiques, risc de reaccions adverses i si el/la pacient ho prefereix. Els motius que esgrimeixen per seleccionar l'atorvastatina enfront d'altres estatines són que es troba disponible al Regne Unit a un cost inferior, que és més potent que altres estatines, que el risc d'interaccions farmacològiques és inferior, que comporta menys problemes de maneig amb fàrmacs d'ús comú per a patologies cardiovasculars o amb altres hipolipemians i que no s'ha de prendre a la nit, com passa amb d'altres estatines. La *Guia escocesa SIGN 2017*<sup>42</sup> també selecciona l'atorvastatina.

La resta de GPC consultades recomanen fer selecció tenint en compte comorbiditat del pacient, els tractaments concomitants, la tolerabilitat, els hàbits o patrons de prescripció i el cost dels fàrmacs, segons els objectius de cLDL plantejats, o bé recomana utilitzar-ne una estatina a dosis moderades o intenses segons el risc cardiovascular del pacient.<sup>38,51,155,156</sup>

## Revisions sistemàtiques i metanàlisis

No s'han trobat noves metanàlisis des de la publicació de la *Guía Salud* que vulguin respondre a la pregunta de quina estatina és millor.

## Assajos clínics

Dels assajos clínics, es comenten els que s'han dut a terme amb estatines i han avaluat els beneficis sobre morbiditat i mortalitat cardiovascular. No s'han publicat nous assajos que hagin comparat directament dues estatines i hagin avaluat el benefici sobre esdeveniments cardiovasculars.

Així:

- Amb **pravastatina**, s'ha publicat el seguiment a 20 anys de l'estudi WOSCOPS.<sup>159</sup> Va ser un assaig clínic en prevenció primària en 6.595 homes escocesos de 45 a 64 anys, aleatoritzats a rebre pravastatina de 40 mg o placebo en una mitjana de 4,9 anys. S'ha pogut fer el seguiment del consum de pravastatina fins a 10 anys i monitorar els esdeveniments majors fins a 20 anys després de l'inici del tractament. Al cap de 5 anys d'acabar l'assaig, un 38,7% del grup de pravastatina i un 35,2% del grup de placebo s'estaven tractant amb estatines. En els inicialment tractats amb pravastatina, s'observa una reducció de la mortalitat total (HR 0,87; IC 95%, 0,8-0,94;  $p = 0,0007$ ), atribuïble sobretot a la disminució del 21% en la mortalitat cardiovascular (HR 0,79; IC 95%, 0,69-0,9;  $p = 0,0004$ ), sense trobar diferències en la mortalitat no cardiovascular, patologies no cardiovasculars o per càncer.
- Amb **pravastatina**, s'ha publicat el seguiment a llarg termini de l'estudi LIPID,<sup>160</sup> el qual va comparar pravastatina de 40 mg versus placebo durant 6 anys en 9.014 persones d'Austràlia i Nova Zelanda amb malaltia coronària (infart de miocardi o *angor* inestable en el moment de la inclusió). La fase inicial amb doble cec, es va seguir d'un estudi d'extensió obert en què es va oferir a tots els participants el tractament amb estatines. Es disposa de dades de 7.221 persones a qui es va seguir durant 10 anys més (s'hi va anar contactant cada 2 anys) i es va obtenir informació dels registres de mortalitat i de càncer. Un 85% dels assignats inicialment a pravastatina i un 84% del grup de placebo van prendre estatines durant el seguiment. Els pacients assignats inicialment a pravastatina van mostrar un risc inferior de mort per malaltia coronària (RR 0,89; IC 95%, 0,81-0,97;  $p = 0,009$ ), per malaltia cardiovascular (RR 0,88; IC 95%, 0,81-0,95;  $p = 0,002$ ), i per qualsevol causa (RR 0,91; IC 95%, 0,85-0,97; reducció absoluta del risc del 2,6%;  $p = 0,003$ ). No es van detectar diferències en la incidència de càncer durant tot el seguiment.
- Amb **simvastatina**, s'ha publicat l'extensió de l'assaig Heart Protection Study (HPS),<sup>161</sup> el qual va avaluar el benefici del tractament de simvastatina de 40 mg versus placebo en 20.536 pacients en prevenció primària o secundària. El seguiment de mitjana durant l'assaig va ser de  $5,3 \pm 1,2$  anys i el seguiment posterior es va allargar fins a  $11 \pm 0,6$  anys. En finalitzar l'assaig, un 85% del grup de simvastatina i un 17% del grup de placebo prenen estatines; en acabar la fase de seguiment posterior, un percentatge similar prenen estatines en ambdós grups (74% de mitjana), i les re-

duccions de cLDL eren semblants en tots dos grups. La variable principal de l'estudi d'extensió va ser el primer esdeveniment cardiovascular major (ECV). En l'assaig inicial, es va demostrar una reducció del risc d'ECV del 23% (IC 95%, 19-28;  $p < 0,001$ ), beneficis que es mantenen fins als 11 anys de seguiment. En el període postassaig, no es van detectar reduccions addicionals del risc d'ECV (RR 0,95; IC 95%, 0,89-1,02), de mortalitat vascular (RR 0,98; IC 95%, 0,9-1,07), de càncer (RR 0,98; IC 95%, 0,92-1,05) o de mortalitat per càncer (RR 1,01; IC 95%, 0,92-1,11).

- Amb **atorvastatina**, s'ha publicat el seguiment dels pacients britànics inclosos en l'assaig ASCOT al cap de 16 anys (*The ASCOT Legacy cohort*). Aquest va ser un assaig factorial 2x2, multicèntric europeu, en prevenció primària, en què es va testar el benefici de dues estratègies de tractament, per la hipertensió arterial (iniciades amb amlodipina o atenolol, respectivament) o bé tractament hipolipemiant amb atorvastatina de 10 mg o placebo. 19.257 hipertensos van ser aleatoritzats i, d'aquests, 10.240 es van aleatoritzar un altre cop pel tractament hipolipemiant. Ambdues branques es van interrompre prematurament. Dels 8.580 britànics inclosos, 3.282 (38,3%) van morir, i 1.768/4.605 van ser de la branca de tractament hipolipemiant i, entre aquests, 903/2.288 (39,5%) dels assignats a placebo i 865/2.317 (37,3%) dels assignats a atorvastatina. La mortalitat cardiovascular va ser inferior en el grup que va rebre atorvastatina davant del de placebo (HR 0,85; IC 95%, 0,72-0,99,  $p = 0,0395$ ).<sup>162</sup>
- Amb **rosuvastatina**, Yusuf et al.<sup>163</sup> han publicat un AC factorial 2x2 que ha aleatoritzat 12.705 persones amb prevenció primària i risc cardiovascular intermedi a rebre rosuvastatina de 10 mg al dia o placebo o bé candesartan cilexetil 16 mg/dia afegit a hidroclorotiazida de 12,5 mg al dia o placebo. La mitjana de seguiment ha estat de 5,6 anys. Els nivells de colesterol d'inici van ser de 201 mg/dl per al colesterol total, 128 mg/dl per al cLDL, 45 mg/dl per al cHDL i 129 mg/dl per als triglicèrids, amb una reducció mitjana del 26,5% en el grup de rosuvastatina enfront del de placebo. Pràcticament la meitat dels pacients tenien 2 FRCV, i una quarta part, 3 o més. Quant a la variable principal d'eficàcia (mort CV, infart i ictus no mortal), passa en 235 participants (3,7%) del grup de rosuvastatina i en 304 participants (4,8%) del grup de placebo (HR, 0,76; IC 95%, 0,64-0,91;  $p = 0,002$ ). No detecten augments significatius de diabetis ni càncer en el grup de tractament actiu, però sí de cataractes amb necessitat de cirurgia (3,8% versus 3,1%, respectivament;  $p = 0,02$ ) i de símptomes musculars (5,8% versus 4,7%;  $p = 0,005$ ). S'han publicat, també, els resultats en el subgrup de pacients amb tractament combinat d'hipolipemiants i antihipertensius.

- Amb **pitavastatina**, s'ha publicat l'assaig REAL-CAD. Es tracta d'un AC obert (amb avaluador cec) dut a terme en 13.054 japonesos amb malaltia coronària estable. Després d'un període de posada en marxa, aquells que arriben a cLDL < 120 mg/dl són aleatoritzats a rebre pitavastatina 4 mg/dia versus 1 mg/dia. La variable principal de mesura és la combinació de mort cardiovascular, infart de miocardi, ictus o *angor* que necessita hospitalització urgent. L'edat mitjana dels pacients és de 68 anys i un 83% són homes. Després d'uns 3,9 anys de seguiment, el grup de dosis altes té menys risc d'esdeveniments: 266 (4,3%) versus 334 (5,4%) (HR 0,81; i IC 95%, 0,69-0,85; p = 0,01). Quant als esdeveniments adversos, no objectiven diferències significatives entre els dos grups, i destaquen per la seva freqüència els nous casos de diabetis mellitus (4,5% versus 4,3%), les elevacions de transaminases > 3 vegades l'LSN (2,9% versus 2,7%), els problemes musculars (1,9% versus 0,7%) i l'elevació de CK > 5 vegades l'LSN (0,7% versus 0,6%). Pel fet que no hi hagi un grup de placebo, no es pot estimar el risc de reaccions adverses amb pitavastatina i, per tant, el benefici net de la intervenció.<sup>164</sup>

No s'han publicat AC amb pitavastatina davant de placebo que hagin avaluat els beneficis sobre morbidimortalitat cardiovascular. No hi ha estudis publicats en prevenció primària o de baix risc.

- No s'han publicat nous AC amb fluvastatina que hagin avaluat els beneficis sobre morbidimortalitat cardiovascular.

## Recomanacions segons l'evidència

La selecció d'estatines en prevenció primària i secundària és la següent:

1. Simvastatina, atorvastatina i pravastatina han de ser les estatines d'elecció en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular, ja que disposem de diversos assajos clínics que han mostrat els beneficis sobre morbiditat cardiovascular i, amb algunes d'elles, com pravastatina i simvastatina, tenim informació del seguiment a llarg termini.
2. Simvastatina, atorvastatina i pravastatina han de ser les estatines d'elecció en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular, ja que disposem de diversos assajos clínics que han mostrat els beneficis sobre morbiditat i mortalitat cardiovascular, i amb algunes d'elles, com la pravastatina i simvastatina, tenim informació del seguiment a llarg termini.
3. No es recomana lovastatina com a estatina d'elecció per manca d'evidència de reducció de la morbidimortalitat en prevenció secundària.

4. No es recomana rosuvastatina com a estatina d'elecció per menor evidència del benefici en prevenció primària i en prevenció secundària, ja que els resultats no han estat positius.
5. No es recomana l'ús de fluvastatina, ja que no hi ha evidències del benefici del tractament sobre esdeveniments cardiovasculars.
6. No es recomana l'ús de pitavastatina, ja que les evidències de benefici provenen d'un estudi obert en població japonesa amb malaltia coronària estable en el qual es comparaven dosis altes (4 mg) davant de baixes (1 mg).

### **Pregunta clínica 3: Quin és el tractament hipolipemiant recomanat en cas de contraindicació o intolerància a les estatines?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Punt de bona pràctica clínica	Quan hi hagi contraindicació únicament a alguna estatina, s'ha d'optar per una altra estatina sense contraindicació (vegeu la taula de contraindicacions de l' <a href="#">annex 5</a> ).
Consens	Quan les estatines estiguin contraindicades, el tractament alternatiu pot ser un fibrat, ezetimiba o una resina.
Consens	Quan no es toleri una estatina, s'ha de reduir la dosi fins a la màxima tolerada. Si no es tolera a cap dosi, cal canviar d'estatina (vegeu l' <a href="#">algoritme 1</a> ).
Consens	Quan no es tolerin les estatines, el tractament alternatiu pot ser un fibrat, ezetimiba o una resina.
Consens	En cas d'intolerància a l'estatina, no s'ha d'utilitzar suplementes dietètics i/o aliments funcionals com a substitutius dels hipolipemiants.

Les **contraindicacions** són aquelles situacions clíniques en què no es poden utilitzar alguna o totes les estatines, ja que el balanç benefici-risc que té és clarament desfavorable (vegeu l'[annex 5](#). Contraindicacions i precaucions dels fàrmacs hipolipemiants).

Actualment, no hi ha cap definició única, ni criteris diagnòstics estandarditzats, d'**intolerància a estatines**. Diverses associacions, comitès, estudis clínics i publicacions mèdiques utilitzen diferents definicions que, molt sovint, no són



comparables.<sup>165</sup> Això pot representar un inconvenient a l'hora de detectar pacients amb intolerància real i d'optimitzar l'ús d'aquest grup de fàrmacs.

El panell d'experts en intolerància a estatines de la National Lipid Association,<sup>166</sup> l'any 2014 va proposar una definició que pretenia recollir les necessitats tant del pacient o la pacient i del professional mèdic, com les necessitats en la recerca. Adaptant aquesta definició, diríem que la intolerància a l'estatina és una síndrome clínica caracteritzada per la incapacitat de tolerar, almenys, dues estatines: una estatina a la mínima dosi diària d'inici i una altra estatina a qualsevol dosi diària, deguda a signes, símptomes significatius o a determinacions de laboratori anormals (augment de CK i/o transaminases), que estan temporalment relacionats amb el tractament amb estatines i són reversibles després de la suspensió de l'estatina, però reproduïbles quan es reintrodueix, sempre que se n'hagin exclòs altres factors de risc (com hipotiroïdisme, fàrmacs que interaccionen, malalties concomitants, canvis significatius en activitat física o exercici i malaltia muscular subjacent). Especificant una mica més, la mínima dosi diària d'inici es defineix com a rosuvastatina de 5 mg, atorvastatina de 10 mg, simvastatina de 10 mg, lovastatina de 20 mg, pravastatina de 40 mg, fluvastatina de 40 mg i pitavastatina de 2 mg.

Un document de consens canadenc<sup>167</sup> defineix la intolerància a estatines com a síndrome clínica:

1. Caracteritzada per la incapacitat d'utilitzar estatines a llarg termini per símptomes significatius i/o anormalitats en els biomarcadors, que estan temporalment relacionades amb l'inici o l'augment de dosi d'estatines; si es considera adient, la retirada o el canvi de tractament reforcen l'associació.
2. «Total» (totes les estatines i a totes les dosis) o «parcial» (a algunes estatines i a algunes dosis)
3. No atribuïble a altres factors, com interaccions farmacològiques, hipotiroïdisme no tractat o malaltia febril, entre d'altres.

## Resum de l'evidència científica

### GPC

La *GPC Osteba 2017*<sup>1</sup> se centra en l'elecció del tractament en la prevenció secundària.

En la prevenció secundària, i en cas d'intolerància a les estatines, és recomanable reduir la dosi o canviar d'estatina (evidència forta). Si persisteix la intolerància, és recomanable utilitzar fibrats. No es recomana cap fibrat en concret (evidència forta) i, en cas d'intolerància a estatines i fibrats, és reco-



manable ezetimiba o resines com a altres opcions de tractament (no se'n cataloga l'evidència).

A la guia es comenta que algunes reaccions adverses poden ser més freqüents quan s'utilitzen dosis més altes que les provades en els AC. A més a més, en aquests assajos s'exclouen els pacients amb més risc de reaccions adverses o els que han presentat intolerància prèvia i/o analítiques alterades en la fase de reclutament. Els pacients inclosos solen ser més joves i més sans que els tractats en la pràctica mèdica habitual. Per tot plegat, molt probablement les estatines no es toleren més sovint en condicions de pràctica clínica habitual. No es defineix què s'entén per intolerància a estatines.

La *Guia NICE*,<sup>36</sup> de 2014, indica que si una persona no tolera una estatina d'alta intensitat, s'ha d'administrar a la dosi màxima tolerada. Si la persona presenta reaccions adverses o intolerància persistent, cal que se suspengui i es torni a reintroduir una dosi menor, un cop solucionats els símptomes. En cas que tornin a aparèixer, recomana canviar a una estatina d'intensitat menor, fins a utilitzar 3 molècules diferents. Si la intolerància persisteix, cal consultar-ho amb un especialista. No defineix la intolerància.

Sí que s'indica de manera breu que no s'han d'oferir fibrats, àcid nicotínic, resines d'intercanvi iònic ni àcids grassos omega-3 de manera rutinària als grups de persones següents: prevenció primària, prevenció secundària, malaltia renal crònica, DM tipus 1 i 2. En el cas dels àcids grassos omega-3, emfatitza que s'expliqui que les evidències sobre reducció d'esdeveniments CV són insuficients.

També remet a un document d'avaluació d'ezetimiba en hipercolesterolèmies familiars i no familiars<sup>168</sup> en què es diu:

- a) El tractament amb ezetimiba en monoteràpia pot ser una opció per al maneig d'hipercolesterolèmies no familiars i familiars heterozigotes quan les estatines estan contraindicades.
- b) Ezetimiba es recomana, també, com una opció de tractament per al maneig d'hipercolesterolèmies no familiars i familiars heterozigotes quan les estatines no es tolerin.

A la *Guia de la Societat Europea de Cardiologia i la Societat Europea d'Atroesclerosi (ESC/EAS)*<sup>51</sup> del 2016, es diferencia la situació en què no es tolera l'estatina a qualsevol dosi amb la intolerància, només, en dosis altes. En les persones que no toleren dosis altes i quan no s'arribi als objectius, té sentit que s'administrin combinacions amb altres fàrmacs. No es dona cap altra definició d'intolerància.

Es fan les recomanacions següents quan hi ha intolerància a l'estatina:

- a) En pacients amb hipercolesterolèmia, s'han d'utilitzar resines o ezetimiba, o bé una combinació de totes dues. Nivell evidència IIa, grau de recomanació C.
- b) En pacients amb risc molt alt i cLDL persistentment elevat, es pot considerar un inhibidor de la PCSK9 (nivell evidència IIb i grau de recomanació C).
- c) En pacients amb síndrome coronària aguda, es pot considerar afegir-hi ezetimiba quan no es toleri la dosi màxima d'estatina i no s'arribi als objectius cLDL. En pacients amb intolerància total o contraindicació, es pot considerar un inhibidor de la PCSK9 sol o combinat amb ezetimiba (nivell evidència IIb i grau de recomanació C).
- d) En pacients trasplantats, amb risc alt i amb estatines a dosis màximes tolerades, es pot considerar, com a tractament alternatiu o addicional, l'ezetimiba, quan la principal anormalitat és l'augment de cLDL i, els fibrats, quan hi ha hipertrigliceridèmia i/o descens de cHDL. Les combinacions d'estatines i fibrats poden augmentar el risc de miopatia. El risc és més alt amb gemfibrozil i, per tant, aquesta guia diu que s'hauria d'evitar aquesta associació. La guia recomana fenofibrat perquè el metabolisme és diferent i considera que el risc de miopatia és inferior.

La *Guia escocesa SIGN 2017*<sup>42</sup> fa referència a estudis que suggereixen que la majoria de pacients (70-90%) tractats amb estatines amb alguna intolerància prèvia són capaços de tolerar alguna estatina quan la tornen a prendre. També apunta que les molèsties musculars menors són comuns a les persones tractades amb estatines, encara que la seva incidència varia i la incidència de miàlgia realment associada a l'estatina està en discussió.

Aquesta guia fa les recomanacions següents:

- Els pacients amb intolerància a una estatina poden tornar a ser tractats amb la mateixa dosi de la mateixa estatina, llevat que tinguin elevacions significatives de la CK.
- Si la intolerància persisteix, s'ha d'oferir una altra estatina.
- Quan les mesures anteriors no funcionin o les estatines estiguin contraindicades:
  - Ezetimiba i resines s'han de considerar només en casos de prevenció primària en pacients amb RCV alt, quan les estatines estiguin contraindicades, i, també, en pacients amb hipercolesterolèmia familiar.
  - Ezetimiba i resines s'han de considerar en la prevenció secundària en combinació amb les dosis màximes d'estatines quan no s'arribi als objectius de cLDL.

- També comenta que s'ha acceptat l'ús d'inhibidors de la PCSK9 (alirocumab i evolocumab), sols o en combinació amb altres fàrmacs, en pacients amb hipercolesterolèmia primària (heterozigota familiar i no familiar) o dislipèmia mixta, com a adjuvant a la dieta:
  - a) En combinació amb una estatina sola o amb altres hipolipemiants en pacients que no arriben als objectius de cLDL previstos amb la dosi màxima tolerada d'estatina.
  - b) Sols o amb combinació en pacients intolerants a les estatines o bé quan aquestes estan contraindicades.

Aquesta guia no recomana els fibrats de manera rutinària per a la prevenció primària o secundària de la malaltia cardiovascular.

La *Guia americana d'endocrinologia de l'American Association of Clinical Endocrinology (AACE) 2017*<sup>43</sup> per al maneig de la dislipèmia i la prevenció de la malaltia cardiovascular diu que l'ezetimiba, els segrestants dels àcids biliars o els iPCSK9 es poden utilitzar en lloc de les estatines en casos d'esdeveniments adversos o intolerància. No es defineix bé el concepte d'intolerància a les estatines.

La *Guia americana de l'American College of Cardiology i l'American Heart Association*<sup>14,57,169–171</sup> recomana que en persones intolerants a la intensitat terapèutica recomanada (especialment, en reaccions adverses musculars) s'utilitzi la dosi màxima tolerada d'estatina (IB). En l'apartat de prevenció secundària, fan referència a la intolerància a dosis altes d'estatines o bé en altres situacions que afectin la seguretat amb indicacions perquè es redueixin les estatines de dosis altes (alta intensitat) a intensitat moderada. Les recomanacions que es fan són a efectes de seguretat, i estableixen situacions en les quals no s'han d'utilitzar les estatines (indiquen que es pot utilitzar un altre tractament quan no es toleren completament les estatines i que, en aquests casos, cal escollir fàrmacs que redueixin el risc d'esdeveniments CV), sense indicar cap tractament de segona línia com a alternativa a les estatines. També fan èmfasi en què cal avaluar el benefici del tractament alternatiu a estatines en persones que no toleren les dosis màximes (és a dir, avaluar el benefici de dosis altes versus dosis més baixes afegides a un altre tractament).

## Assajos clínics i metanàlisis

No s'han publicat metanàlisis que hagin intentat respondre de manera específica quin és el tractament d'elecció en cas d'intolerància o contraindicació a les estatines i que hagin avaluat tots els hipolipemiants. Únicament disposem d'informació per als inhibidors de la PCSK9.

L'any 2017 es va publicar la primera metanàlisi,<sup>172</sup> que tenia com a objectiu avaluar l'eficàcia i seguretat dels inhibidors de la PCSK9 en pacients amb hipercolesterolèmia familiar i en pacients amb intolerància a estatines. S'hi van incloure 15 estudis (7 amb evolocumab i 8 amb alirocumab) amb 4.288 pacients amb una durada mínima de 8 setmanes. La reducció del cLDL dels iPCSK9 respecte del grup control, en el grup de pacients intolerants a estatines, va ser significativa, de -34,95% (IC 95%, -41,46% a -28,45%). Ara bé, l'heterogeneïtat dels estudis va ser alta. Des d'un punt de vista de seguretat, no hi va haver diferències significatives en comparació amb el placebo, ni per a l'alirocumab ni per a l'evolocumab.

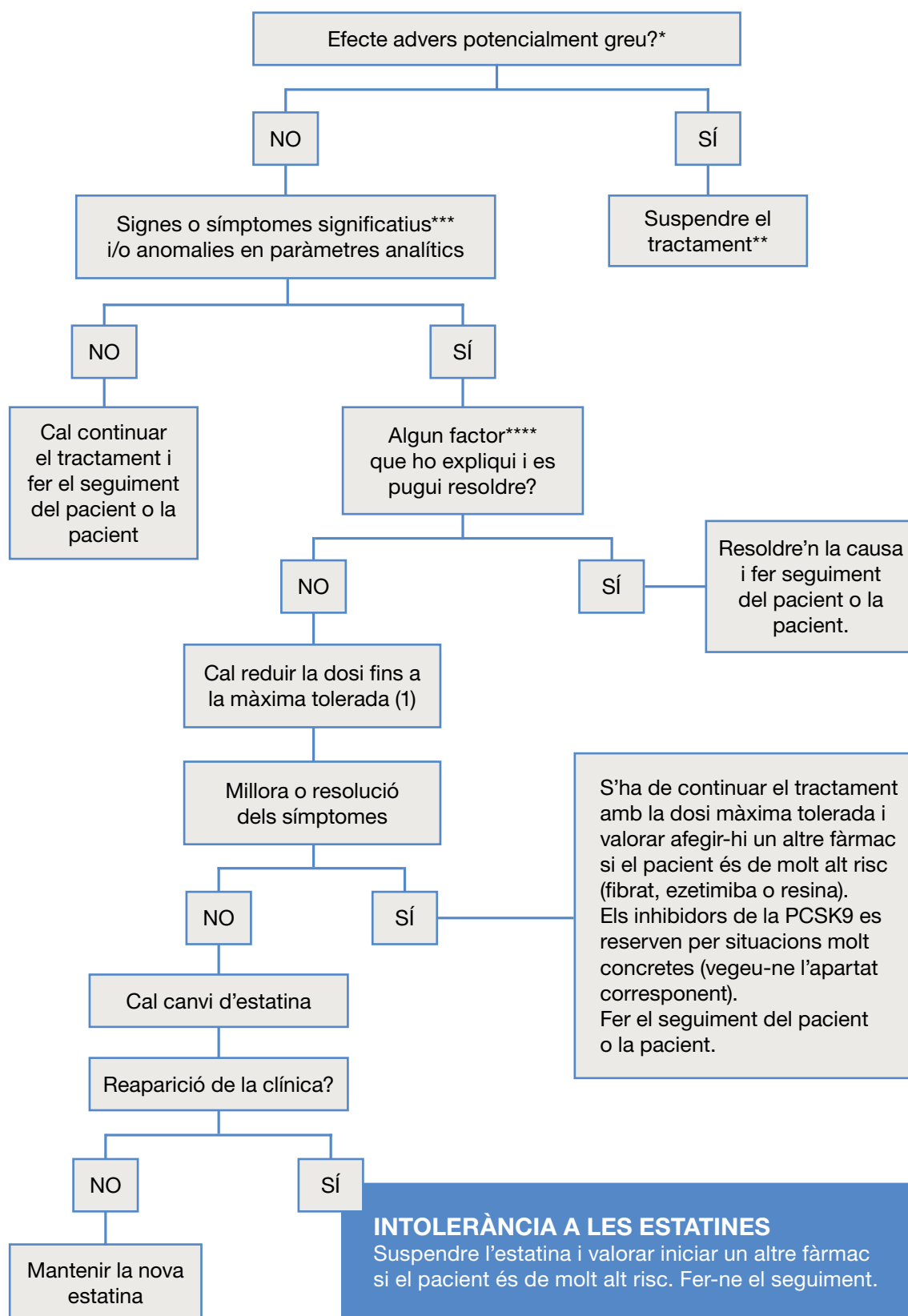
En una altra metanàlisi<sup>173</sup> en què s'avaluava l'eficàcia i seguretat dels inhibidors PCSK9, s'hi va incloure una petita referència als pacients intolerants a les estatines que no permet fer cap recomanació.

Només hi ha assajos clínics de qualitat amb inhibidors PCSK9 realitzats en pacients intolerants a estatines (vegeu l'apartat iPCSK9). Tots aquests assajos tenen com a objectiu principal la reducció del cLDL, i la seguretat n'és un objectiu secundari. No disposem d'informació amb altres grups d'hipolipemiants.

Amb alirocumab, disposem de l'ODYSSEY ALTERNATIVE<sup>174</sup> i l'ODYSSEY CHOICE II.<sup>175</sup> Tots dos són estudis aleatoritzats, doble cec, de 24 setmanes de durada. El primer, amb control actiu (ezetimiba o atorvastatina), i el segon, controlat amb placebo. Les taxes d'efectes adversos van ser similars entre els grups de tractament. En l'ODYSSEY ALTERNATIVE, els efectes adversos musculoesquelètics van ser significativament menors amb alirocumab que amb atorvastatina i, comparat amb ezetimiba, l'alirocumab va mostrar una tendència similar però sense significació estadística. La taxa de suspensió del tractament per efectes adversos musculoesquelètics no va ser significativament diferent entre l'alirocumab i l'atorvastatina o l'ezetimiba. A l'ODYSSEY CHOICE II, es van produir més efectes adversos en els grups amb alirocumab que en el grup amb placebo.

Amb l'evolocumab, disposem del GAUSS-2<sup>176</sup> i el GAUSS-3.<sup>177</sup> El primer és un estudi de 12 setmanes de durada, i el segon, de 24 setmanes, comparatius amb l'ezetimiba. Al GAUSS-2 els efectes adversos van produir suspensió del tractament en un 8% dels pacients amb evolocumab i un 13% dels pacients amb ezetimiba; hi va haver miàlgia en un 8% dels pacients en el grup d'evolocumab respecte d'un 18% en el d'ezetimiba. Al GAUSS-3, els efectes adversos musculars es van produir en un 28,8% dels pacients tractats amb ezetimiba i en un 20,7% dels tractats amb evolocumab. En el cas de les elevacions de la CK, en el grup d'ezetimiba es van produir en un 1,4% i en el d'evolocumab, en un 2,8%.

**Algoritme 1: Tractament hipolipemiant recomanat en cas de contraindicació o intolerància a les estatines<sup>51,158,165,167,178-182</sup>**



**Notes aclaridores de l'algoritme 1:****\* Efecte advers potencialment greu**

Miopatia greu si:

- CK > 10 ULN

Hepatopatia greu si:

- ALT > 3 ULN amb símptomes

**\*\* Suspeneu el tractament**

S'ha de plantejar la derivació a especialista per valorar-ne el benefici-risc de reiniciar estatines, un cop normalitzats els paràmetres analítics i el/la pacient sigui asimptomàtic. Sempre cal considerar els factors predisposants i tractar-los o eliminar-los si això és possible.

La interrupció del tractament pot durar generalment entre 2 i 4 setmanes si l'increment de CK és < 4-5 vegades l'LSN, i fins a 6 setmanes si els increments són superiors i/o les reaccions adverses musculars són de més gravetat.

**\*\*\* Signes o símptomes significatius i/o anomalies paràmetres analítics**

Escala per establir la probabilitat que els símptomes musculars siguin a causa de les estatines (Modified SAMS Score del Canadian Consensus Working Group).

<b>Escala per mesurar símptomes musculars</b>	
<b>Símptomes nous o no explicables per altres motius</b>	<b>Puntuació</b>
Patró de distribució:	
· Simètric al maluc o a les cuixes (amb dolor)	3
· Simètric amb dolor als panxells	2
· Simètric a la part proximal en extremitats superiors (amb dolor)	2
· No específic, asimètric, intermitent	1
· Transitori durant l'ús d'estatines	0
Patró temporal:	
· Símptomes iniciats entre 2 dies i 4 setmanes abans	3
· Símptomes iniciats entre 4 i 12 setmanes abans	2
· Símptomes iniciats almenys 12 setmanes abans	1
· Símptomes iniciats menys de 2 dies abans	0
Què passa en suprimir el tractament?:	
· Millora la clínica després de 2 dies-2 setmanes	2
· Millora la clínica després de 2-4 setmanes	1
· No millora havent transcorregut almenys 4 setmanes	0
· Asimptomàtic el mateix dia o just després de suprimir el tractament (la primera dosi)	0
Antecedents de resposta a altres medicacions:	
· Mateixos símptomes que amb estatines	-5
Puntuació de l'escala de símptomes musculars:	
· Probable	> 9
· Possible	7-8
· Improbable	< 7

Nota: hi ha casos molt infreqüents de miopatia necrotitzant immunomediada que poden persistir o empitjorar malgrat suprimir el tractament amb estatines. Cal descartar, en aquests casos, que hi hagi increment de CK o mediadors de la inflamació.

**\*\*\*\* Algun factor que ho expliqui i es pugui resoldre? (factors que predisposen a patir reaccions adverses)****Factors endògens:**

- Edat avançada (> 80) (algunes de les fitxes tècniques i fonts consultades, parlen de > 70 o 75 anys, sobretot quan hi ha altres factors predisposants i en la de simvastatina > 65 anys).

- b. Sexe femení.
- c. IMC baix o fragilitat, IMC  $\geq$  30 per la DM.
- d. Malaltia neuromuscular (factor de risc de miotoxicitat-M).
- e. Antecedents personals d'elevació de CK o miopatia (M).
- f. Antecedents familiars de miopatia prèvia o de miopatia amb estatines o fibrats (M).
- g. Malaltia hepàtica aguda o descompensada (factor de risc d'hepatotoxicitat-H i miotoxicitat-M).
- h. Obstrucció de la via biliar (H).
- i. Insuficiència renal (sobretot, en cas de malaltia renal greu) (M).
- j. Hipotiroidisme no tractat (M).
- k. Hipertensió/insuficiència cardíaca pels efectes secundaris renals.
- l. Hipotensió (s'inclou en la fitxa tècnica de fluvastatina).
- m. DM (factor de risc de diabetis).
- n. Polimorfismes genètics que regulen mecanismes enzimàtics hepàtics. Entre ells hi ha l'expressió del gen SLCO1B1 (té a veure amb el transport de les estatines, especialment simvastatina de la sang als hepatòcits) i d'altres polimorfismes en gens que intervenen sobre els enzims del complex hepàtic P450 oxidasa.
- o. Infecció aguda/sèpsia.
- p. Trasplantats.
- q. VIH.
- r. Dèficit de vitamina D.
- s. Cirurgia recent amb demanda metabòlica elevada (es recomana interrompre el tractament abans de la cirurgia.).

Factors exògens:

- a. Dosi alta d'estatina.
- b. Abús d'alcohol.
- c. Addicció a cocaïna, amfetamines i heroïna.
- d. Interaccions farmacològiques (fibrats, sobretot gemfibrozil, àcid nicotínic, antipsicòtics, amiodarona, verapamil, ciclosporina, macròlids, telitromicina, antifúngics azòlics, inhibidors de la proteasa, anticoagulants cumarínics).
- e. Exercici excessiu (entès com a canvi brusc en l'activitat física) (M).
- f. Suc d'aranja o de gerds (nabius), sobretot quan són consumits en grans quantitats.

#### (1) Reducció de la dosi fins a la màxima tolerada

Es pot valorar l'ús de pautes intermitents 2-3 cops per setmana, tot i que les evidències són escasses i majoritàriament per a l'atorvastatina i la rosuvastatina.

## Pregunta clínica 4: *Cal tractar amb hipolipemiants persones amb cHDL baix?*

### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
A	Per incrementar els nivells de cHDL, es recomana fer exercici de manera regular, reduir el pes en cas d'haver-hi obesitat i abandonar el tabac en pacients fumadors, tot seguint una dieta mediterrània.
Consens	Es recomana no iniciar el tractament farmacològic en pacients amb cHDL baix sense tenir en compte el risc coronari.

### Resum de l'evidència científica

La concentració baixa de cHDL és un predictor invers de la malaltia coronària. Tot i això, la diferència de risc de morir per malaltia CV atribuïble a nivells baixos o més alts de cHDL en pacients amb colesterol total normal és molt petita, no s'observen diferències en la mortalitat total. Quan es corregeixen altres FRCV, els nivells baixos de cHDL són un factor independent del risc.

Les opcions disponibles per augmentar la concentració de cHDL són escasses. S'ha observat que modificant l'estil de vida poden incrementar els nivells de cHDL (perdre pes, practicar exercici físic, fer un consum moderat d'alcohol i deixar el tabac).<sup>183</sup>

No hi ha estudis específics per a pacients amb descens aïllat de cHDL, es disposa d'estudis amb fàrmacs que augmenten els nivells de cHDL però la població diana tenia altres alteracions lipídiques.

S'està investigant amb els fàrmacs inhibidors de la proteïna transportadora d'esters de colesterol (CETP). La investigació amb diverses molècules s'ha aturat per futilitat o increment del risc d'esdeveniments cardiovasculars, actualment s'està investigant l'anacetrapib. Es disposa d'un assaig clínic (REVEAL) amb 30.449 pacients adults amb malaltia ateroscleròtica vascular i cHDL baix en tractament intensiu amb atorvastatina que es van aleatoritzar al grup placebo versus el de l'anacetrapib, afegit al tractament de base, amb un seguiment de 4,1 anys. La variable principal d'estudi (esdeveniment coronari major) va ser menor en el grup anacetrapib (10,8 versus 11,8%; RR 0,91; IC 95%, 0,85-0,97). Els efectes de l'anacetrapib van ser superiors en els pacients que presentaven



un nivell basal de cLDL superior, on la disminució absoluta del cLDL va ser superior. Es conclou que la major part del benefici sobre la variable principal pot ser la reducció addicional del cLDL.<sup>184</sup>

### **Pregunta clínica 5: Quin és l'abordatge farmacològic de la hipertrigliceridèmia?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
C	Es recomana iniciar el tractament farmacològic en pacients amb nivells de TG superiors a 1.000 mg/dl (o 10 mmol/l) per reduir el risc de pancreatitis.
A	Els fibrats són el tractament d'elecció per reduir els nivells de TG en pacients amb hipertrigliceridèmia.
A	El fàrmac d'elecció és el gemfibrozil 600 mg/12 h.
Consens	Quan es necessiti un tractament combinat, cal considerar com a pauta preferent l'associació d'estatines i fenofibrat.

#### **Resum de l'evidència científica**

Els fàrmacs amb més bon perfil per disminuir el triglicèrids són els fibrats, els àcids grassos omega-3 i l'àcid nicotínic.

#### **FIBRATS**

Els fibrats redueixen la concentració de TG en un 20-35%, tant en dejú com en el període postprandial, així com les partícules residuals de lipoproteïnes riques en triglicèrids, i les reduccions són més grans en pacients amb hipertrigliceridèmia greu (fins al 50%).<sup>1,185</sup> A més, incrementen lleugerament la concentració de cHDL fins a un 6-18% i presenten una modesta disminució de cLDL. Tenim 3 fibrats comercialitzats (bezafibrat, fenofibrat i gemfibrozil). D'entre aquests, seleccionem el gemfibrozil perquè, tot i no tenir assajos que n'hagin avaluat específicament els beneficis en pacients amb hipertrigliceridèmia, sí que és l'únic que disposa d'assajos clínics en prevenció primària (Helsinki Heart Study)<sup>186</sup> i en prevenció secundària (VA-HIT)<sup>187</sup> amb resultats favorables sobre esdeveniments

coronaris davant del placebo, mentre que amb el fenofibrat, ni l'estudi FIELD ni l'estudi ACCORD han mostrat beneficis sobre els esdeveniments coronaris. Amb el bezafibrat, les úniques dades favorables són en una anàlisi de subgrups de l'assaig BIP després de 20 anys de seguiment, en què suggereixen que només els pacients amb malaltia coronària i hipertrigliceridèmia es beneficiarien del tractament amb beneficis modestos sobre els esdeveniments coronaris enfront del placebo.<sup>51,186-188</sup>

### ÀCIDS GRASSOS OMEGA-3

Els àcid grassos omega-3 redueixen la concentració de TG entre un 20 i un 30%, i les reduccions són superiors de fins a un 45% en persones amb TG > 500 mg/dl. Poden augmentar el cLDL. No han mostrat beneficis sobre morbi-mortalitat cardiovascular de manera concloent, per la qual cosa es consideren un tractament de segona línia en pacients que no responguin o a qui no es pugui administrar un fibrat i que tinguin hipertrigliceridèmia greu (> 500 mg/dl o > 5,6-5,7 mmol/L). El finançament públic està restringit a aquesta indicació.

### ÀCID NICOTÍNIC

Redueixen els TG entre un 10% i un 50% segons presentacions. Hi ha dos assajos clínics aleatoritzats importants (AIM-HIGH i HPS2-THRIVE) on no van poder demostrar cap benefici en les variables estudiades d'RCV i es va produir un augment de la freqüència dels efectes adversos greus en el grup d'àcid nicotínic.<sup>189,190</sup> Per aquest motiu, l'Agència Europea del Medicament ha suspès l'autorització de comercialització davant el balanç benefici-risc desfavorable.

### ESTATINES

Les estatines d'alta intensitat tenen més capacitat per reduir la concentració de TG que les estatines de baixa intensitat, sobretot a dosis altes i en pacients amb nivells alts de TG. Les disminucions en els TG poden anar del 6 al 30%, i en el cHDL, entre un 2 i un 10%.

Les diferents GPC fan recomanacions en les situacions següents:

### HIPERTRIGLICERIDÈMIA AÏLLADA

Si la hipertrigliceridèmia és moderada amb TG entre 175 i 499 mg/dl, es prioritzen les mesures sobre estils de vida, descartant-ne causes secundàries, entre les quals hi ha els fàrmacs que incrementen els TG. Si és moderada o greu (TG > 500 mg/dl), cal avaluar-ne l'RCV i, si aquest es considera alt, individualitzar la decisió de tractar o intensificar el tractament farmacològic.<sup>155,156</sup>

Per al tractament de la hipertrigliceridèmia molt greu (TG > 1.000 mg/dl), es recomana iniciar el tractament farmacològic per reduir el risc de pancreatitis, i els fibrats són considerats, generalment, els fàrmacs d'elecció, tot i que en algunes guies, com l'americana o l'europea, en hipertrigliceridèmies greus, es pot valorar iniciar o intensificar el tractament amb estatines segons el RCV.<sup>156</sup> En pacients diabètics, es recomana seguir les mateixes directrius que en no diabètics i prioritzar l'abordatge farmacològic en pacients amb hipertrigliceridèmia greu o molt greu.<sup>191</sup>

### HIPERLIPIDÈMIA MIXTA

El tractament d'elecció en aquests pacients són, en general, les estatines, pels beneficis superiors sobre la malaltia CV. L'ús de combinacions d'estatines i fibrats s'ha de fer de manera molt mesurada per la possibilitat d'interaccions farmacològiques i el consegüent risc de miopaties. Ambdós tipus de fàrmacs presenten com a efecte advers la miopatia, que resulta més freqüent quan s'associen estatines i fibrats, i, especialment, quan s'associa el gemfibrozil amb la lovastatina o simvastatina, per la qual cosa aquestes associacions estan contraindicades.<sup>192,193</sup>

Els fibrats i, sobretot el gemfibrozil, incrementen els nivells plasmàtics d'estatines; les reaccions adverses musculars quan s'utilitza la combinació de fibrats i estatines s'han descrit sobretot amb el gemfibrozil. Per la seva màxima seguretat, com a primera opció s'aconsella utilitzar el fenofibrat.

En resum:

- Se suggereix iniciar el tractament farmacològic en pacients amb nivells de TG superiors a 1.000 mg/dl per reduir el risc de pancreatitis.
- Els fibrats es consideren el tractament més adequat per a reduir els nivells de TG, i el gemfibrozil n'és el fàrmac d'elecció.
- Quan es necessiti tractament combinat, s'ha de valorar l'associació d'estatines i fenofibrat com a pauta preferent, ja que la combinació d'estatines

amb el gemfibrozil augmenta de manera significativa el risc de miopaties. A més, la combinació de lovastatina o simvastatina i gemfibrozil està contraindicada i tampoc no és recomanable que es combini amb pravastatina.

**Pregunta clínica 6: *Està indicat el tractament combinat d'estatines amb un altre fàrmac en pacients amb elevat risc cardiovascular o en prevenció secundària?***

**Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

Grau de recomanació	Recomanació
A	En cas que sigui necessari intensificar el tractament, es recomana considerar l'addició d'altres fàrmacs al tractament amb estatines sempre que no es tolerin les dosis altes d'estatines o no siguin suficients.
Consens	Com a primera opció, és raonable que s'afegeixi ezetimiba al tractament màxim tolerat amb estatines.
A	En pacients en què es requereix intensificar el tractament, tot i estar en tractament amb ezetimiba i la màxima dosi tolerada d'estatina, és raonable afegir-hi un inhibidor de la PCSK9*, si compleix les condicions d'ús i finançament establertes pel CatSalut.

\* Propteïna convertasa subtilisina-kexina tipus 9 (PCSK9)

**Resum de l'evidència científica**

Hi ha pacients de risc elevat o amb nivells de cLDL molt elevats que poden requerir un tractament més intensiu i l'opció de maximitzar les dosis d'estatines no és suficient o no es toleren. En aquests casos, es pot valorar la teràpia combinada.

No hi ha consens entre les diferents GPC sobre les recomanacions del tractament combinat.<sup>1,12,57,194</sup>

**EZETIMIBA**

El tractament combinat d'estatines amb ezetimiba proporciona una reducció addicional en els nivells de cLDL del 15-20%.<sup>51</sup>

L'eficàcia de l'ezetimiba associada a la simvastatina s'ha estudiat en pacients amb estenosi aòrtica a l'estudi SEAS ( $n = 243$ )<sup>195</sup> i en pacients amb insuficiència renal crònica a l'estudi de protecció cardíaca i renal (SHARP).<sup>196</sup> En el primer estudi, no es van demostrar beneficis sobre el risc d'esdeveniments CV després d'un any de seguiment de l'associació ezetimiba + simvastatina; en el segon, van disminuir un 17% els esdeveniments CV als 4,9 anys de seguiment (reducció absoluta del 2,1%). Ara bé, les característiques de l'estudi no van permetre saber si els beneficis del tractament eren deguts a la simvastatina o si l'ezetimiba hi va tenir una actuació. A més a més, cal tenir en compte que un 15% dels pacients eren de prevenció secundària per la qual cosa l'efecte de la simvastatina versus placebo hi podria tenir un paper important.

En l'estudi IMPROVE-IT<sup>197</sup> l'addició de l'ezetimiba a la simvastatina va produir beneficis addicionals després d'una síndrome coronària aguda ( $n = 18.144$ ), cosa que va reduir el risc de la variable principal (mort cardiovascular, infart de miocardi no fatal, rehospitalització per angina inestable, revascularització coronària o ictus no fatal). En el grup de pacients ja tractats amb estatines per assolir els objectius, el benefici absolut de l'agregació d'ezetimiba va ser petit i al límit de la significació estadística (2% RRA, HR 0,936: IC 95%, 0,89-0,99) en un seguiment de 7 anys) i es va observar un benefici superior en pacients d'alt risc (6,3% RRA). Cal destacar que la taxa d'abandonaments va ser del 42% en ambdós grups de tractament, i l'associació va mostrar uns resultats modestos a expenses d'una reducció dels infarts no mortals sense diferències en la mortalitat.

No s'han publicat estudis a llarg termini que n'avaluïn la seguretat.

Per tant, es pot considerar l'ús de l'associació de simvastatina/ezetimiba com una alternativa a les dosis altes d'estatines quan aquestes no es tolerin i sigui necessari intensificar el tractament.

## INHIBIDORS PCSK9

Durant els últims anys, ha augmentat la informació disponible sobre els nous tractaments hipolipemians, i algunes de les guies<sup>51,158</sup> recomanen considerar l'ús d'un inhibidor de la proproteïna convertasa subtilisina-kexina tipus 9 (iPCSK9) en pacients de risc elevat, amb nivells elevats de cLDL persistents, tot i el tractament amb estatines a dosis màximes i la combinació amb ezetimiba, o en pacients amb intolerància a les estatines. En l'estudi FOURIER<sup>198</sup> es va avaluar l'inhibidor de la PCSK9 evolocumab en pacients amb malaltia cardiovascular arterioescleròtica (ASCVD) que tenien un cLDL  $\geq 70$  mg/dl i que estaven amb el tractament màxim tolerat amb estatines i ezetimiba durant una mitjana de 2,2 anys de se-

guiment, i van observar, amb l'evolocumab, una reducció significativa de l'ASCVD (1,65% RRA; 0,85 [IC 95%, 0,79-0,95]). I a l'estudi ODYSSEY OUTCOMES<sup>199</sup> es va avaluar l'alirocumab en pacients amb una síndrome coronària aguda que estaven amb el tractament màxim tolerat amb estatines i amb ezetimiba o sense durant una mitjana de 2,8 anys de seguiment, i van observar, també, amb l'alirocumab, una disminució dels esdeveniments d'ASCVD (1,6% RRA; 0,85; IC 95%, 0,78-0,93. Els resultats d'aquests dos estudis mostren l'eficàcia dels inhibidors de la PCSK9, tot i no tenir dades a més llarg termini (> 3 anys).

Abans d'afegir un altre fàrmac al tractament amb estatines, sempre cal confirmar l'adherència al tractament, i si el/la pacient s'hi ha adherit i no porta una estatina d'elevada intensitat, cal augmentar la intensitat de l'estatina. Si després de les intervencions següents i d'incidir en la modificació de l'estil de vida i els factors de risc no s'arriba a l'objectiu de cLDL desitjat, és recomanable afegir un altre tractament (no d'estatines) al règim actual, per tal de valorar la reducció potencial del risc de malaltia CV ateroscleròtica amb el tractament afegit i els possibles efectes adversos o interaccions, entre d'altres factors.<sup>171</sup>

### **Pregunta clínica 7: Quin és el posicionament terapèutic dels iPCSK9?**

Darrerament s'han comercialitzat l'alirocumab i l'evolocumab, dos anticossos monoclonals, de dispensació hospitalària, que pertanyen a una nova família d'hipolipemians: els inhibidors de la proteïna convertasa subtilisina-kexina tipus 9 (iPCSK9).

A Catalunya es disposa de l'Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema Sanitari Integral d'Utilització Pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de l'alirocumab i l'evolocumab en el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigota i no familiar) o dislipidèmia mixta, amb la versió del 2 de juliol del 2019.<sup>200</sup> Estaran finançats quan s'hagi fet una actuació intensiva i global sobre els factors modificables de risc cardiovascular en pacients que, tot i portar una teràpia hipolipemiant òptima durant un mínim de 8 setmanes amb una correcta adherència, presentin concentracions de cLDL per sobre de determinats límits.

Els pacients amb diagnòstic d'hipercolesterolèmia no familiar o dislipidèmia mixta i candidats a rebre tractament com a prevenció secundària amb l'alirocumab o l'evolocumab són:

- Pacients de **risc alt de malaltia cardiovascular**, definits com aquells amb malaltia cardiovascular establerta no recidivant i a un sol territori vascular, no diabètics i amb cap o un factor de risc addicional i cLDL > 130 mg/dl.

- Pacients de **risc molt alt de malaltia cardiovascular**, definits com aquells pacients de risc alt i diabetis 1 o 2, o 2 factors de risc addicionals\*, malaltia a més d'un territori vascular o malaltia recidivant i cLDL > 100 mg/dl.
- Tot i tenir prescrita una **estatina d'alta intensitat a la dosi màxima tolerada + ezetimiba** (és recomanable que l'addició d'ezetimiba s'administri de manera seqüencial) amb una adherència del 100% **en els últims 6 mesos** (100% de la retirada de la farmàcia de la medicació hipolipemiant en els últims 6 mesos). A menys que presenti intolerància o contraindicació a les estatines.
- En cas de ser **fumador actiu**, cal adreçar el/la pacient a la consulta de l'EAP, on es du a terme el programa de consell antitabàquic abans d'iniciar el tractament amb evolocumab o alirocumab.

**No es considera adequat el tractament amb evolocumab i alirocumab en els casos següents:**

- Comorbiditats importants que afectin l'esperança i la qualitat de vida del pacient.
- Situacions individuals que dificultin d'adherència al tractament.
- Antecedents d'incompliment reiterat del tractament hipolipemiant comprovat a través de la història clínica compartida (HC3), la retirada de tota la medicació hipolipemiant durant els darrers 6 mesos.
- Antecedents d'incompliment reiterat d'altres mesures preventives (tractament de la hipertensió, tractament de la diabetis mellitus, control de pes, dieta adequada i estil de vida saludable).
- Insuficiència cardíaca de grau III-IV de la NYHA.
- Insuficiència renal greu en tractament amb diàlisi.

---

\* Factors de risc:

- HTA mal controlada (valors sostinguts de pressió arterial > 160/100 mmHg, tot i el tractament farmacològic).
- Tabaquisme.
- Malaltia renal crònica: FGe ≤ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; FG 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb albuminúria moderadament elevada i molt elevada (A2, A3).
- HDL < 40 mg/dl, TG > 200 mg/dl.
- Malaltia subclínica en un altre llit cardiovascular (TC coronari: placa coronària > 50% en vas epicàrdic, amb placa mixta o no calcificada o placa estenòtica a ecografia de caròtida).

## **Pregunta clínica 8: *Quins són els efectes secundaris importants de les estatines?***

### **Resum de l'evidència científica**

Les estatines es consideren un grup farmacològic generalment segur amb baixes taxes d'efectes adversos, però tot i així hi ha la possibilitat que es produeixin efectes secundaris, sobretot musculars i hepàtics.

Cal tenir en compte que els AC aleatoritzats normalment avaluen objectius d'eficàcia més que reaccions adverses, motiu pel qual els AC no tenen prou poder per detectar diferències en els resultats de seguretat. A més, els pacients que presenten algun efecte advers sovint ja no compleixen els criteris d'inclusió per als AC, amb el biaix consegüent de les dades de tolerabilitat. És per això que les recomanacions de la majoria de les guies clíniques que fan referència als efectes secundaris de les estatines es basen principalment en opinions d'experts i documents de consens.

Els efectes secundaris associats a les estatines inclouen, entre d'altres, dany muscular, hepàtic i elevació dels nivells de glucosa en sang. Cal tenir en compte que els factors concomitants poden augmentar el risc de desenvolupar alguns dels efectes adversos associats al tractament amb estatines. Les característiques dels pacients que poden influenciar la seguretat de les estatines poden incloure múltiples comorbiditats, insuficiència renal o hepàtica, història prèvia d'intolerància a estatines o desordres musculars, fàrmacs concomitants que afectin el metabolisme de l'estatina, la història d'ictus hemorràgic i l'edat > 75 anys.<sup>57</sup>

### **EFFECTES ADVERSOS MUSCULARS**

Els efectes adversos musculars són els més freqüents i clínicament rellevants.<sup>51</sup> L'afectació és molt variable, pot anar des de miàlgies lleus (dolor muscular o debilitat sense elevació de CK), a miopatia (sovint simptomatologia muscular amb elevació dels nivells de CK > 10 vegades l'LSN), i poden arribar a rabdomiòlisi, la manera més greu, amb elevació notable de CK i dany orgànic (particularment al ronyó); encara que aquesta última és molt rara.<sup>42,51,201</sup>

En els AC s'han descrit taxes baixes d'efectes adversos musculars i no gaire diferents a les del placebo. A diferència de les dades obtingudes d'AC, en registres de pacients segons l'experiència clínica, s'indica que fins a un 7-29% dels pacients es queixa de símptomes musculars associats a les estatines.<sup>182</sup> La incidència observada de rabdomiòlisi és de 4,4 per 100.000 persones/any amb estatines versus un 2,8 amb placebo.<sup>201</sup> En una metanàlisi amb 170.000 par-



ticipants hi va haver 4 casos de rabdomiòlisi per 10.000 participants, en els 5 AC que comparaven tractament més intensiu respecte del menys intensiu. Tots els casos detectats incloïen pacients que prenen simvastatina de 80 mg/dia. En els 21 AC de tractament estàndard amb estatines versus control, només hi va haver un cas addicional de rabdomiòlisi per 10.000 participants.<sup>42</sup> L'únic AC aleatoritzat dissenyat per avaluar l'efecte de les estatines sobre el sistema musculoesquelètic és l'STOMP (*The effects of statins on muscle performance*), que inclou 420 pacients aleatoritzats a l'atorvastatina de 80 mg/dia o el placebo durant 6 mesos. El 9,4% dels pacients tractats amb estatines respecte del 4,6% dels pacients tractats amb placebo van presentar miàlgies, cosa que va suggerir una incidència menor de la reportada en assajos observacionals.<sup>182</sup>

Actualment no hi ha cap AC que recomani el monitoratge de CK de manera rutinària en pacients que estan en tractament amb estatines.<sup>201</sup>

## EFFECTES ADVERSOS HEPÀTICS

Els efectes adversos hepàtics es poden caracteritzar per una elevació dels enzims hepàtics, com l'alanina-aminotransferasa (ALT), generalment asimptomàtic; o per produir un dany hepàtic greu (insuficiència hepàtica). Les definicions varien segons els diferents estudis, però normalment s'entén com a elevació asimptomàtica d'ALT un valor > 3 vegades l'LSN. Pel que fa a la insuficiència hepàtica, no hi ha consens en la definició. S'ha observat que la insuficiència hepàtica provocada per estatines és molt poc freqüent. S'observa una elevació moderada d'ALT en el 0,5-2% dels pacients que estan en tractament amb estatines, més habitualment si l'estatina és potent o a dosis elevades.<sup>51</sup> Dades retrospectives mostren que més d'un 65% de les elevacions d'ALT (> 3 vegades l'LSN) es resolen espontàniament, tot i continuar la mateixa estatina a la mateixa dosi.<sup>201</sup> D'acord amb aquesta evidència, cal monitorar els nivells de transaminases de 100.000 pacients cada any (amb una mitjana de 3 anys) per detectar 300 pacients amb elevacions d'ALT (> 3 x LSN) i, en un grau menor, amb malaltia hepàtica o insuficiència hepàtica.<sup>201</sup> Una metanàlisi a gran escala amb 170.255 pacients de 76 assajos mostra increments del 12% i 30% d'elevació d'aspartat-aminotransferasa (AST) i ALT respectivament.<sup>202</sup> En una metanàlisi d'assajos clínics de tractament hipolipemiant, es va observar un increment absolut de l'1% per l'augment de transaminases entre dosis elevades i moderades d'estatines.<sup>42</sup> S'ha descrit que aquest efecte és completament reversible un cop es retira el tractament.

Les estatines incrementen el risc d'efectes adversos hepàtics (0,66% versus 0,35%; RR 1,9; IC 95%, 1,56-2,32).<sup>201</sup> Cal tenir en compte, però, que en l'estudi retrospectiu de cohorts de Chalasani et al. s'observa que pacients amb els en-

zims hepàtics basals elevats no presentaven més taxa d'elevació d'aquests enzims durant el tractament amb estatines.<sup>203</sup> L'estudi conclou que alguns pacients amb elevació d'enzims hepàtics experimentaran futures elevacions d'aquests enzims, independentment o no del tractament amb estatines i del coneixement del valor basal dels enzims hepàtics, ja que no serveix per predir qui progressarà a complicacions hepàtiques greus en cas d'inici d'estatines.<sup>201</sup>

No hi ha AC que recomani el monitoratge d'ALT de manera rutinària en pacients que estan en tractament amb estatines.<sup>201</sup> Totes les guies clíniques recomanen tenir un valor basal d'ALT en iniciar el tractament amb estatines, encara que la recomanació es basa principalment en opinions d'experts, ja que no hi ha evidència.

Tot i la falta d'estudis, es pot concloure que les taxes d'elevació d'ALT i CK són baixes amb estatines i rarament s'observen complicacions en la població estudiada. Es poden produir increments de CK i enzims hepàtics en pacients asimptomàtics, però normalment retornen a nivells normals amb l'ús continuat d'estatines.<sup>204</sup> També se sap que els factors concomitants que sovint no es poden controlar juguen un paper important en l'alteració dels valors de laboratori.<sup>201-204</sup> No hi ha estudis prospectius a llarg termini per definir la malaltia hepàtica i muscular en pacients asimptomàtics amb elevació de transaminases o CK.<sup>201</sup>

S'ha observat que les elevacions de CK i ALT en els AC són tan comunes en els grups tractats com en els de placebo, i sovint es troba un factor associat com a responsable,<sup>201,204</sup> motiu pel qual es recomana determinar l'ALT abans d'iniciar el tractament amb estatina, però no el monitoratge de CK i ALT en pacients asimptomàtics de manera rutinària. En els pacients d'elevat risc es podria monitorar regularment la CK i ALT i establir una freqüència segons un judici clínic.<sup>201</sup>

## INICI DE DIABETIS MELLITUS

Durant els últims anys, han crescut les preocupacions en relació amb l'augment de risc de desenvolupar diabetis en pacients que estan en tractament amb estatines. S'ha observat que els pacients en tractament amb estatines tenen més risc de presentar glicèmia basal alterada i diabetis mellitus tipus 2.<sup>51</sup>

Les estatines incrementen el risc de nou inici de DM (4,7% versus 4,3%; RR 1,09; IC 95%, 1,03-1,17).<sup>201</sup> L'ús d'estatines de baixa potència incrementa el risc de desenvolupar DM2 aproximadament en 1 de cada 250 pacients durant 5 anys, i amb les estatines d'alta potència s'incrementa el fins a 1 de cada 125 casos durant 5 anys. Aproximadament, 1 pacient es diagnosticarà de DM de cada 2-15 que evitin la malaltia CV o la mort.<sup>204</sup>

Segons la *Guia Osteba 2017*, el tractament amb estatines a dosis baixes-moderades durant 4 anys augmenta el nombre de nous casos de DM amb una OR d'1,09 (IC 95%, 1,02-1,17) (segons les dades d'estudis qualificats de qualitat baixa), i el tractament amb estatines a dosis altes comparat amb dosis moderades augmenta el nombre de nous casos de diabetis, amb una OR de 1,12 (IC 95%, 1,04-1,22) (segons dades d'estudis qualificats de qualitat moderada).<sup>1</sup>

S'han publicat diferents metanàlisis amb un nombre elevat de pacients que analitzen el risc de nous casos de diabetis.<sup>1,42,51,205-209</sup> Els resultats es resumeixen en els punts següents:

- Suggereixen un increment del risc relatiu entre 9-30% segons l'estudi i un increment del risc absolut entre 0,2-0,4%.
- L'efecte de l'estatina és més important en aquells pacients amb risc preexistent de diabetis.
- El risc és superior amb les estatines més potents a dosis elevades, en pacients d'edat avançada i amb la presència d'altres factors de risc (ex. sobrepès o resistència a la insulina).
- Tal com consta en aquesta guia a l'apartat de seguiment, a causa de l'augment de la freqüència de diabetis associada al tractament amb estatines, és recomanable determinar la glucosa plasmàtica en dejú i HbA1c abans d'iniciar el tractament i, posteriorment, amb una periodicitat anual.

## EFECTES ADVERSOS RENALS

L'efecte de les estatines a nivell renal encara està en debat. Recentment, una anàlisi de la *Cochrane* no ha observat efectes adversos renals en estudis amb disponibilitat dels nivells de creatinina.<sup>51,210</sup> S'ha descrit un augment de la proteïnúria amb l'ús d'estatines, fet que s'ha analitzat més concretament amb la rosuvastatina (freqüència del 12% si la dosi és de 80 mg). Amb dosis més baixes, la freqüència és molt menor i està en línia amb l'ús d'altres estatines. En l'AC, generalment, la freqüència de proteïnúria és baixa i en molts casos no superior a la del placebo.<sup>51,211</sup>

## CÀNCER

Amb l'ús d'estatines no s'ha observat un increment en el risc de desenvolupar càncer ni en la mortalitat no cardiovascular.<sup>42</sup> Segons la *Guia Osteba 2017*, el tractament amb estatines durant 4 anys i mig no augmenta el risc de tenir càncer (RR 0,99; IC 95%, 0,94-1,04), segons dades d'estudis qualificats de baixa qualitat.<sup>1</sup>

## HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL

Les dades referents al risc d'ictus hemorràgic en pacients amb estatines no són concloents.<sup>42</sup> El tractament amb estatines no augmenta el risc d'hemorràgia intracerebral durant 48 mesos de seguiment (OR d'1,08, IC 95%, 0,88-1,32).<sup>1</sup> Una metanàlisi de 39.612 persones en 5 AC van reportar només 126 primers esdeveniments d'aquest tipus.<sup>42,66</sup> Tot i així, combinant resultats d'aquesta metanàlisi amb altres AC, els autors suggereixen que les estatines poden incrementar el risc relatiu d'ictus hemorràgic un 21%.<sup>42</sup> En l'estudi SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), que va demostrar una reducció de la recurrència d'ictus isquèmic en pacients amb ictus recent o accident isquèmic transitori que es tractaven amb atorvastatina de 80 mg, es va associar el tractament amb estatines a una incidència superior d'ictus hemorràgic (2,3% versus 1,4% en el grup d'atorvastatina 80 mg versus placebo, respectivament [HR 1,66; IC 95%, 1,08-2,55]).<sup>88</sup> El factor de risc més important va ser haver tingut un ictus hemorràgic previ. En la *Guia sobre prevenció secundària de l'ictus de l'American Heart Association/American Stroke Association*, es recomana utilitzar amb precaució les estatines en pacients amb ictus que hagin presentat prèviament una hemorràgia intracerebral.<sup>212</sup>

### **Pregunta clínica 9: Quins són els efectes secundaris importants dels fibrats?**

#### **Resum de l'evidència científica**

En general, els fibrats es toleren bé i només produeixen efectes secundaris lleus; s'han descrit trastorns gastrointestinals en menys del 5% dels pacients i erupcions cutànies en el 2%. També s'han descrit, com a efectes adversos més coneguts, la miopatia, les elevacions dels enzims hepàtics i la colelitiasi. En l'estudi *FIELD* es va observar un augment petit però significatiu en la incidència de pancreatitis (el 0,8% versus el 0,5%) i embòlia pulmonar (l'1,1% versus el 0,7%) i una tendència no significativa a patir més trombosis venoses profundes (l'1,4% versus l'1,0%) entre els pacients que van rebre fenofibrat respecte dels del grup placebo. S'han descrit elevacions de creatina-cinasa CK (> 5 vegades l'LSN) i de l'alanina-aminotransferasa ALT (> 3 vegades l'LSN) més freqüents en pacients en tractament amb fibrats versus grup de control, però la incidència es va mantenir inferior a l'1%.<sup>42,51</sup>

El risc de miopatia és més gran per als pacients amb insuficiència renal crònica i varia amb les diferents combinacions de fibrats i estatines. Aquest fet és

produït per la inhibició del metabolisme de les estatines a través de la via de la glucuronidació per part del gemfibrozil, per la qual cosa es produeix un augment important de la concentració plasmàtica d'estatines (que és d'1,4 en el cas de l'atorvastatina a 2-3 vegades per a lovastatina i simvastatina i 2 vegades per pravastatina). El fenofibrat no comparteix la via farmacocinètica del gemfibrozil, per tant, el risc de miopatia és molt menor amb aquest tractament combinat.<sup>42,51,156,192,204</sup>

A la *Guia SIGN* es descriu que els fibrats augmenten la creatinina sèrica, però sembla que és totalment reversible després de suspendre'ls i no hi ha afectació en la progressió de l'estadiatge de la malaltia renal. També es produeix un augment de l'homocisteïna, fet que es considera irrellevant per al risc de malaltia CV; no obstant això, pot dificultar l'augment de cHDL i apoA1, un efecte que possiblement contribueix a fer que els beneficis dels fibrats en els paràmetres clínics siguin menors dels previstos.

### **Pregunta clínica 10: Quins són els efectes secundaris importants dels fàrmacs inhibidors de la PCSK9?**

#### **Resum de l'evidència científica**

Els fàrmacs hipolipemians inhibidors de la PCSK9 (actualment estan comercialitzats l'alirocumab i l'evolocumab), generalment, són ben tolerats i les taxes d'interrupció per efectes adversos són baixes. Els efectes adversos més freqüents són nasofaringitis, infeccions de tracte respiratori superior, cefalea, lumbàlgia, artràlgia, nàusees, símptomes gripals, reaccions en el lloc d'injecció, erupcions cutànies o pruíja; d'entre aquests, cal destacar sobretot la irritació en el lloc d'injecció i els símptomes de tipus gripal.<sup>51</sup> A diferència dels tractaments hipolipemians clàssics, no presenten risc d'interacció amb altres fàrmacs administrats via oral, ja que no interfereixen en la seva farmacocinètica i farmacodinàmica. En una metanàlisi de 25 estudis (12.200 pacients) es va avaluar la seguretat dels tractaments anti-PCSK9 en comparació amb el placebo i amb l'ezetimiba.<sup>42,213</sup> Tant l'evolocumab com l'alirocumab van presentar bons perfils de seguretat (excepte que l'administració d'alirocumab s'associava amb una taxa més alta de reaccions al lloc d'injecció); no es van detectar diferències importants en les taxes d'efectes adversos majors entre l'administració dels fàrmacs anti-PCSK9 i els tractaments de control.<sup>42,51,213-216</sup> En una altra metanàlisi de la Cochrane Collaboration, que va incloure 20 assajos i 67.237 pacients (12 AC amb alirocumab, 3 amb bococizumab 1, amb RG 7652, 4 amb evolocumab), es va comparar l'eficàcia i seguretat a curt, mitjà i llarg termini entre els

inhibidors de la PCSK9 i placebo (13 assajos), ezetimiba (2 assajos) i ezetimiba amb estatines (5 assajos); en comparació amb placebo, els inhibidors de la PCSK9 van augmentar el risc d'efectes adversos als 6 mesos de seguiment (diferència de risc [DR] d'1,54% i OR d'1,08 amb IC 95%, 1,04-1,12) i també van augmentar el risc en comparació amb ezetimiba i estatines (DR 3,7 i OR 1,18 amb IC 95%, 1,05-1,34). Els autors ressalten la necessitat de disposar de més informació a llarg termini per valorar, entre d'altres, el risc de DM, càncer o els efectes sobre la cognició.<sup>217</sup> Una metanàlisi de 20 assajos clínics fase 2/3 (68.123 pacients) va avaluar el risc de DM associat a l'ús d'inhibidors de la PCSK9, i van trobar, en l'anàlisi exploratòria, una associació entre risc de diabetis i potència i durada del tractament amb inhibidors de la PCSK9.<sup>218</sup>

L'Agència Europea del Medicament (EMA) assenyala com a riscos potencials importants la hipersensibilitat, la immunogenicitat (amb producció d'anticossos que, a llarg termini, podrien condicionar l'efectivitat del tractament) i, en el cas d'alirocumab, la formació de cataractes (que es pot associar a valors molt baixos de cLDL).<sup>42,51,213-216</sup>

Aquests fàrmacs no han estat estudiats en pacients amb insuficiència renal o hepàtica greu, i l'experiència, tant en la infància com en persones de més de 75 anys és molt limitada.<sup>214-216</sup>

## EFFECTES ADVERSOS NEUROCOGNITIUS

Els fàrmacs inhibidors de la PCSK9 són els hipolipemians que han demostrat una reducció superior del cLDL, fet que comporta certa preocupació que nivells molt baixos de cLDL puguin estar implicats en l'aparició d'efectes adversos neurocognitius. Tenint en compte que el cervell conté aproximadament el 25% del colesterol total del cos i atès que el colesterol és un dels principals components de la mielina,<sup>219</sup> es pensa que la disminució dels nivells de lípids al sistema nerviós central pot afectar les funcions cognitives, particularment la senyalització cel·lular. Ara com ara, cap estudi ha demostrat una relació causal entre les reduccions del colesterol al sistema nerviós central ocasionades pel tractament hipolipemiant i el deteriorament funcional.

L'estudi obert OSLER<sup>220</sup> amb evolocumab va avaluar la seguretat després d'un any de tractament en 1.104 persones amb hipercolesterolèmia familiar heterozigota (736 amb evolocumab davant de 368 amb tractament estàndard). Els efectes adversos més comuns van ser nasofaringitis (12%), efectes adversos musculars (9%), infeccions del tracte respiratori superior (8%), artràlgies (7%) i reacció al lloc d'injecció (5%). Els efectes detectats en el terreny cognitiu no van ser comuns i no es van relacionar amb el grau de reducció de cLDL. L'estudi

EBBINGHAUS<sup>221</sup> va avaluar l'efecte d'evolocumab en la funció cognitiva (mesurada amb el *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) al llarg de 19 mesos en un subgrup de pacients del FOURIER (n = 1.204) sense trobar diferències en el percentatge d'efectes adversos entre els dos grups, segons nivells alts i baixos de cLDL. A l'estudi ODYSSEY LONG TERM<sup>222</sup> amb 2.341 pacients (1.553 tractats amb alirocumab i 788 amb placebo) i seguiment mitjà de 70 setmanes, es va detectar un 4,2% i un 4,4% de reaccions adverses neurològiques i un 1,2% versus un 0,5% d'efectes adversos neurocognitius en el grup tractat respecte del placebo, però sense ser estadísticament significatiu. És important recalcar, com a limitació, els diferents mètodes de mesura utilitzats per detectar efectes adversos en el terreny cognitiu i la falta d'objectivitat d'alguns d'ells. Tot i que teòricament és possible que es produeixi un dany neurocognitiu amb els tractaments hipolipemiants, no hi ha evidència disponible.

Es requereixen dades a més llarg termini. Actualment, hi ha diversos estudis en marxa que aniran proporcionant nous resultats quant a seguretat.



## 10/Tractament en grups especials

### 10a. Diabetis mellitus

**Pregunta clínica 1: Quan s'ha d'iniciar el tractament farmacològic hipolipemiant en pacients amb DM1 i amb DM2 en prevenció primària?**

Resum de les recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p><b>Diabetis mellitus tipus 1 (DM1)</b></p> <p>DM1: es recomana iniciar el tractament farmacològic amb estatines a dosis moderades en els casos següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edat <math>\geq 40</math> anys.</li> <li>• Edat de 20-39 anys si es compleix alguna de les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Microalbuminúria i/o FGe <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>.</li> <li>– Hàbit tabàquic actiu.</li> <li>– HTA en tractament mèdic.</li> <li>– DM1 de <math>\geq 15</math> anys d'evolució.</li> <li>– Història familiar de malaltia CV prematura en familiars de primer grau.</li> </ul> </li> </ul> <p>Altres consideracions.*</p>



## Consens

**Diabetis mellitus tipus 2 (DM2)**

**DM2 i RC  $\geq$  10%: es recomana** tractar-ho farmacològicament (en  $> 75$  anys, veure apartat de gent gran).

**DM2 i RC  $< 10\%$ :** es recomana individualitzar i considerar el tractament farmacològic, quan el valor de cLDL sigui  $> 100$  mg/dl, si es compleix alguna de les condicions següents:

- Microalbuminúria/proteinúria.
- DM  $> 8$  anys d'evolució.
- HbA1c  $\geq 8,5\%$  almenys en les dues últimes determinacions dels darrers 12 mesos.
- Filtrat glomerular  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (grups 3B, 4 i 5).
- Tractament amb insulina.
- Retinopatia diabètica en grau moderat o superior.\*\*
- Dislipèmia aterògena: TG  $> 200$  mg/dl i cHDL inferior a 35 mg/dl.\*\*\*
- ITB  $< 0,9$ .\*\*\*\*

\* Altres condicionants, com la presència i grau de retinopatia diabètica o la presència d'hipoglucèmies de repetició, cal tenir-los en compte en la valoració del risc vascular del pacient, i caldrà actualitzar-los en funció de les evidències científiques disponibles en cada moment.

\*\* Segons la classificació de la International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale.

\*\*\* Quan les mesures higièniques i dietètiques no han resultat prou efectives.

\*\*\*\* Cal prioritzar en aquestes persones que cal deixar de fumar i controlar adequadament les xifres de pressió arterial.

## Resum de l'evidència científica

### INCIDÈNCIA/PREVALENCIA DE MALALTIA CV EN PACIENTS AMB DM

La DM és una malaltia amb una elevada morbidimortalitat CV. Les persones amb DM tenen un increment del risc de morbidimortalitat CV entre 2 i 3 vegades superior al de les persones sense DM de la mateixa edat i sexe,<sup>223</sup> i el risc és més elevat en les dones. De fet, aproximadament 2 de cada 3 pacients amb DM morirà a causa de la malaltia CV. Estudis realitzats en població nord-europea, on hi ha una alta prevalença de malaltia CV, han suggerit que la DM seria un equivalent de malaltia arterial coronària, és a dir, que els pacients amb DM sense episodis previs de malaltia CV poden tenir el mateix risc de presentar, durant el seu seguiment, un episodi de malaltia cardiovascular (MCV) que els pacients sense DM que han tingut un episodi previ de malaltia CV.<sup>224,225</sup> Aquestes troballes no s'han confirmat en d'altres estudis realitzats en poblacions que presenten una prevalença de malaltia CV més baixa que la dels països nòrdics.<sup>226,227</sup> L'estudi realitzat a la nostra àrea (zona mediterrània) confirma que els pacients amb DM, en aquest cas tipus 2, presenten una incidència d'episodis CV bastant més

baixa que els pacients amb un episodi previ de cardiopatia isquèmica, tot i que el risc que tenen continua sent el doble que el dels pacients que no presenten ni DM ni l'antecedent previ d'un infart de miocardi.<sup>227</sup> D'altra banda, diferents estudis mostren que els pacients amb DM presenten una càrrega superior de malaltia ateromatosa subclínica (placa ateromatosa), tant al llit arterial carotídi com coronari en comparació amb la població general de referència. Aquestes dades es confirmen en estudis efectuats al nostre entorn.<sup>228</sup>

Entre els factors que s'associen a un risc superior de patir un IAM en pacients amb DM2 i que s'han descrit en un estudi efectuat en el nostre entorn, cal destacar un temps superior d'evolució de la malaltia (> 8 anys), un control metabòlic pitjor (HbA1c > 7%) i el tractament amb insulina.<sup>227</sup> D'altres factors que s'han descrit associats a un major risc de malaltia CV clínica o silent en pacients amb DM2 són l'albuminúria (quocient d'albumina creatinina en orina > 30 mg/g), l'FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,<sup>229</sup> la presència de dislipèmia aterògena (concentració sèrica de triglicèrids > 200 mg/dl i concentració de cHDL < 35 mg/dl),<sup>230-232</sup> l'HTA o l'hàbit tabàquic.<sup>233</sup> En relació amb l'excreció urinària d'albumina i la funció renal, tant la presència d'un increment en l'excreció renal d'albumina en forma de micro (30-300 mg/g) o macroalbuminúria (> 300 mg/g) com la disminució de l'FGe (< 60 ml/min) s'associen de manera independent, en pacients amb DM, a un increment del doble del risc de la morbimortalitat CV.<sup>229,234</sup> L'increment del risc associat és gradual, de manera que, com més grau d'excreció urinària d'albumina (proteïnúria: quocient d'albumina creatinina en orina > 300 mg/g) i, com menys FGe hi ha, més risc de presentar un episodi CV en el seguiment.<sup>229</sup>

D'altra banda, l'estudi UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), en el qual es van incloure 5.102 pacients amb DM2 de diagnòstic recent sense episodis previs de malaltia CV, va demostrar que els FRCV que s'associaven de manera independent a la incidència de malaltia CV eren la concentració sèrica basal de cLDL, cHDL, l'HbA1c, la xifra de PAS i PAD i l'hàbit tabàquic.<sup>235</sup> En relació amb la pressió arterial i l'hàbit tabàquic, l'OR per a la incidència de malaltia isquèmica coronària va ser d'1,72 per a xifres de PAS ≥ 142 mmHg, d'1,45 per a xifres de PAD ≥ 87 mmHg i d'1,55 per a l'hàbit tabàquic actiu.

## TAULES D'RCV

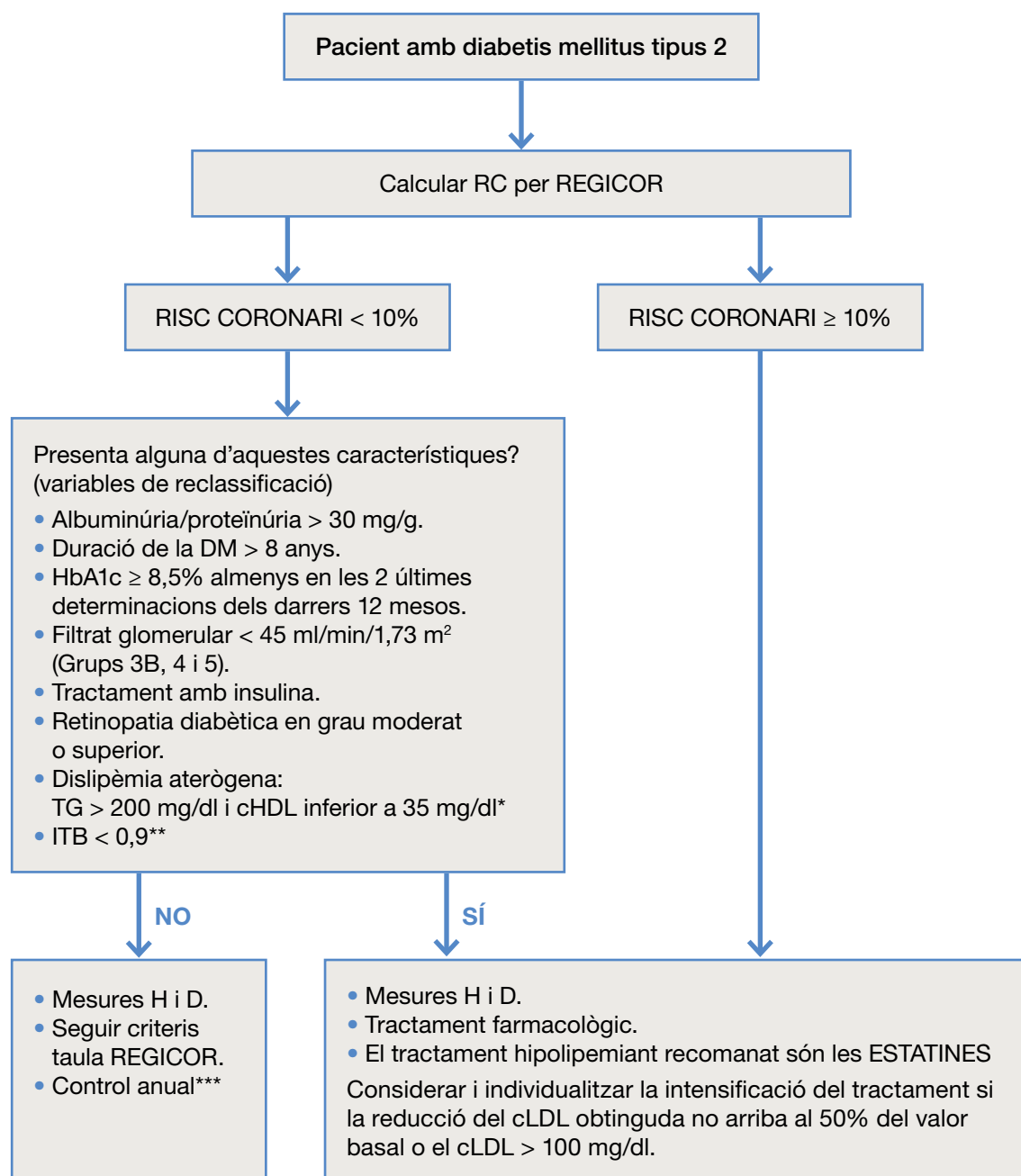
Les diferents funcions d'RCV (REGICOR, SCORE, Framingham) no matisen amb prou precisió el risc de futurs esdeveniments CV en aquest grup de pacients, a causa del fet que no tenen en compte factors addicionals com el temps d'evolució de la DM2 ni el control glucèmic.<sup>236,237</sup> En aquesta funció, la diabetis s'inclou

com una variable dicotòmica (sí/no). No hi ha incloses variables relacionades amb la malaltia, com el temps d'evolució, la xifra d'HbA1c o el tipus de tractament hipoglucemiant. En el grup de pacients amb DM de la cohort del REGICOR en què la variable de diabetis és ser sí/no, sense tenir en compte les característiques de gravetat, durada o control de cada cas particular, l'estudi VERIFICA ha mostrat que la freqüència observada d'episodis isquèmics coronaris en el grup de pacients amb DM de la cohort no difereix de la predita amb l'equació.<sup>20</sup>

Recentment, s'han publicat els resultats d'un estudi en el qual s'ha avaluat la capacitat predictiva d'episodis CV de la funció de risc REGICOR en un grup de subjectes residents a una zona mediterrània considerats d'alt risc, inclosos a la cohort de l'estudi PREDIMED. En aquest cas, es van considerar d'alt risc aquells pacients que presentaven una DM (48% dels subjectes) o bé 3 o més FRCV entre els quals hi estaven inclosos: hàbit tabàquic actiu, HTA, dislipèmia, sobrepès o obesitat o història familiar precoç de cardiopatia isquèmica. Els resultats mostren que, tot i que s'objectiva un increment en la incidència d'episodis CV que és paral·lel a l'increment de l'RCV avaluat per l'equació, la majoria d'episodis CV s'observen en subjectes que pertanyen a les categories d'RCV baix o intermedi.<sup>238</sup>

En relació amb la capacitat predictiva d'episodis CV en els subjectes amb DM, recentment s'ha publicat un model predictiu de malaltia coronària (fatal i no fatal) en pacients residents al País Basc amb DM2 de diagnòstic recent, que són atesos a centres d'atenció primària (equació BASCORE). Els factors predictius d'episodis CV en aquest grup de subjectes són l'edat, la relació colesterol no-HDL/cHDL, l'HbA1c, la PAS i l'hàbit tabàquic. L'estudi, a més, ha realitzat una validació externa del model que es proposa amb l'equació de risc REGICOR. Els resultats mostren que aquesta equació subestima el risc dels pacients amb DM de diagnòstic recent en un 51%.<sup>239</sup>

## Algoritme de tractament de la diabetis tipus 2



\* Quan les mesures higièniques i dietètiques no han resultat prou efectives.

\*\* Es valorarà com a prioritari en aquestes persones NO FUMAR i el control adequat de les xifres de pressió arterial. Considerar que el risc de patir un episodi CV a nivell individual pot ser superior al predit a la taula d'RCV en aquells casos amb hàbit tabàquic actiu (especialment si és ≥ 10 cig./dia) així com en aquells individus amb HTA en tractament mèdic (especialment si precisen ≥ 2 fàrmacs per al seu control).

\*\*\* Si els valors de cLDL persisteixen ≥ 130 mg/dl en persones amb bona qualitat i expectativa de vida, valorar individualment el tractament farmacològic (amb l'objectiu de no sobrepassar aquest valor).

**Pregunta clínica 2: Quins són els objectius de tractament en prevenció primària i en prevenció secundària en els pacients amb diabetis mellitus tipus 1 i tipus 2?**

**Resum de les recomanacions segons l'evidència científica**

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p><b>Prevenció primària en diabetis mellitus tipus 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>≥ 40 anys:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sense factors d'RCV: reducció de cLDL &gt; 30% o cLDL &lt; 130 mg/dl.</li> <li>b) Amb factors d'RCV: reducció de cLDL &gt; 50% o cLDL &lt; 100 mg/dl.</li> </ul> </li> <li>• <b>De 20-39 anys:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sense factors d'RCV: no cal un tractament farmacològic.</li> <li>b) Amb factors d'RCV: reducció cLDL &gt; 30% o cLDL &lt; 130 mg/dl o reducció cLDL &gt; 50% o cLDL &lt; 100 mg/dl (segons el nombre d'FRCV, se n'ha d'individualitzar el tractament).</li> </ul> </li> </ul>
Consens	<p><b>Prevenció primària en diabetis mellitus tipus 2 (vegeu-ne l'algoritme)</b></p> <p>Cal considerar i individualitzar la intensificació del tractament si la reducció del cLDL obtinguda no arriba al 50% del valor basal o el cLDL &gt; 100 mg/dl.</p>
Consens	<p><b>Prevenció secundària</b></p> <p>Cal considerar que en pacients de RCV molt alt (definits en l'apartat de prevenció secundària) i per a disminuir el seu risc residual, es pot valorar una intensificació del tractament per aconseguir un objectiu de cLDL al voltant o per sota de 70 mg/dl.</p>
Consens	<p>En cas que hi hagi hipertrigliceridèmia ≥ 400 mg/dl, l'objectiu terapèutic és el següent:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colesterol no-HDL &lt; 130 mg/dl (o &lt; 160 mg/dl) en prevenció primària (equival a cLDL &lt; 100 mg/dl o &lt; 130 mg/dl, respectivament).</li> <li>• Colesterol no-HDL* &lt; 100 mg/dl en prevenció secundària (equival a cLDL &lt; 70 mg/dl).</li> <li>• Colesterol no-HDL = colesterol total – cHDL.</li> </ul>

\* El colesterol no-HDL equival aproximadament al cLDL + 30 mg/dl.

## Resum de l'evidència científica

L'objectiu primari recomanat en prevenció primària dels pacients amb DM en la majoria de guies de pràctica clínica de les diferents societats científiques és una xifra de cLDL < 100 mg/dl. De fet, quan es realitza una anàlisi conjunta dels diferents estudis, amb un mínim de 5 anys de seguiment, que han comparat el tractament amb estatines versus el placebo per a la prevenció, tant primària com secundària de la malaltia CV, s'observa que, en el subgrup de pacients amb DM sense malaltia CV que presenten una xifra mitjana de cLDL de 130 mg/dl, el risc absolut de presentar un episodi CV als 5 anys de seguiment és del 9%. Aquest risc disminueix al 7% quan la xifra mitjana és de 100 mg/dl.<sup>240</sup>

Aquestes dades demostren que hi ha una associació estadística entre presentar una bona resposta a estatines amb nivells baixos de cLDL i disminució de la mortalitat per totes les causes i la morbmortalitat coronària. Atès que els AC no han estat dissenyats per obtenir uns nivells concrets de cLDL, ja que el seu disseny es basava en l'administració d'una dosi fixa d'estatina, les diferents guies adopten interpretacions diferents d'aquests resultats.

Per aquests motius, és recomanable valorar la intensificació del tractament si la reducció del cLDL obtinguda no arriba al 50% del valor basal o el cLDL > 100 mg/dl en diabètics en prevenció primària, després de comprovar un bon compliment del tractament i de les mesures de canvi d'estil de vida. En el cas de la prevenció secundària, es consideren d'RCV molt alt, i, per a disminuir el seu risc residual, es pot valorar una intensificació del tractament per aconseguir un objectiu de cLDL al voltant o per sota de 70 mg/dl. Aquestes recomanacions cal individualitzar-les després d'un procés de decisió compartida amb el/la pacient, atès que no s'ha demostrat bé ni la disminució de la mortalitat global ni el benefici clínic (vegeu-ne l'apartat «Objectiu terapèutic en prevenció primària i secundària»).

D'altra banda, en relació amb el metabolisme lipídic, el/la pacient amb DM2 presenta una dislipèmia típica anomenada *dislipèmia aterogènica* o *tríada lipídica aterogènica*. Aquesta es caracteritza per una hipertrigliceridèmia, concentracions baixes del cHDL i concentracions normals o moderadament elevades de cLDL, però amb una elevada proporció de partícules LDL petites i denses amb un alt poder aterogènic. En relació amb la dislipèmia aterògena, hi ha evidència clínica que la hipertrigliceridèmia i les concentracions baixes de cHDL s'associen a més risc de malaltia CV. Aquest increment del risc és independent de les xifres de cLDL.<sup>241,242</sup> Una manera aproximada de conèixer la càrrega d'aquestes lipoproteïnes aterogèniques és mitjançant el càlcul de la xifra de colesterol no-HDL que s'obté de restar la xifra de cHDL de la xifra de colesterol

total. En els pacients amb DM, en els quals les xifres de cLDL solen ser normals o discretament elevades i en els quals hi ha un increment de les lipoproteïnes aterogèniques, s'ha descrit que la xifra de colesterol no-HDL prediu millor que el cLDL el risc futur d'esdeveniments CV.<sup>243,244</sup> Els objectius recomanats de colesterol no-HDL són els que corresponen a sumar 30 mg/dl a la xifra objectiu de cLDL.

## DIABETIS MELLITUS TIPUS 1 (DM1)

En els pacients amb DM1, la malaltia CV també representa la primera causa de mortalitat.<sup>245</sup> En aquest grup de pacients, el risc relatiu d'un esdeveniment CV està incrementat en comparació amb els subjectes de control no diabètics de la mateixa edat i sexe, especialment en les dones.<sup>246</sup> En una publicació de la Scottish Diabetes Research Network, el risc d'un primer esdeveniment CV es va duplicar en homes i es va triplicar en dones amb DM1 en comparació amb els subjectes de control sense DM coincidents en edat i sexe.<sup>247</sup> D'altra banda, la malaltia CV ateroscleròtica és poc prevalent en persones de menys de 40 anys amb DM1. De tota manera, tot i que presenten un risc absolut baix de malaltia CV, el risc relatiu sí que està incrementat. En l'estudi escocès esmentat prèviament, les causes de mort més freqüents en pacients amb menys de 40 anys d'edat estaven relacionades amb la diabetis (coma, cetoacidosi) o d'altres causes metabòliques, mentre que en aquells més grans de 40 anys, la causa més freqüent de mortalitat era la CV.<sup>247</sup>

La base de l'evidència científica sobre la reducció de l'RCV amb estatines en persones amb DM1 és molt limitada. El nombre de pacients amb DM1 inclosos als assajos que han valorat l'efecte del tractament hipolipemiant amb estatines sobre la incidència de malaltia CV és molt reduït, ja que la gran majoria presentaven una DM2. En l'estudi HPS es van incloure 20.536 persones amb edats entre els 40 i els 80 anys que presentaven un risc incrementat de malaltia CV. Del total de pacients amb DM inclosos, 615 presentaven una DM1. La disminució dels esdeveniments observada en pacients amb DM1 no va ser diferent a l'observada en els pacients amb DM2.<sup>248</sup> En la metanàlisi del CTT, es va analitzar l'efecte del tractament amb estatines sobre esdeveniments CV i la mortalitat (total i CV) a 18.686 persones amb diabetis a 14 assajos d'estatines, en els quals hi havia inclòs l'HPS. Tots els estudis que formaven part de la metanàlisi havien inclòs pacients amb > 40 anys d'edat. D'aquests, 1.466 presentaven una DM1, i 1720 una DM2. Es va observar una reducció del risc relatiu del 21% en els principals esdeveniments CV en els subjectes amb DM1. Aquest resultat no va assolir individualment significació estadística (IC 95%, 0,62-1,01),



però no es va trobar heterogeneïtat en comparació amb els subjectes amb DM 2 (CTT dels DM).<sup>249</sup> Malgrat que en diabetis tipus 1 l'evidència del tractament és escassa, en aquesta guia es recomana el tractament farmacològic dels diabètics tipus 1 de risc més alt: a partir de 40 anys d'edat o abans (20-39 anys) en aquells que presentin importants factors de risc o afectació secundària a la mateixa diabetis, d'acord amb les recomanacions més recents de l'American Diabetes Association (ADA).<sup>250</sup>

### **Pregunta clínica 3: *Quin és el tractament d'elecció en pacients amb diabetis?***

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
A	Les estatines són el tractament hipolipemiant d'elecció en els pacients amb DM.
Consens	Cal valorar individualment si s'ha d'afegir el tractament amb fenofibrat després d'haver indicat mesures higièniques i dietètiques en pacients amb DM2 tractats amb estatines que presentin unes concentracions sèriques de TG > 200 mg/dl, un cHDL < 35 mg/dl. L'ús d'aquesta combinació de fàrmacs obliga a fer un seguiment més estret del pacient o de la pacient.

### **Resum de l'evidència científica**

Individualment, l'únic estudi dissenyat de manera específica per a valorar l'efecte del tractament hipolipemiant amb estatines sobre la prevenció primària de malaltia CV en pacients amb DM2 és l'estudi CARDS.<sup>251</sup> En aquest estudi es van incloure 2.838 pacients amb DM sense malaltia CV amb una concentració sèrica inicial mitjana de cLDL de 117 mg/dl. Es va valorar l'efecte del tractament amb atorvastatina 10 mg versus placebo sobre la incidència de malaltia CV. Els pacients inclosos en l'estudi havien de presentar com a mínim un altre factor de risc addicional. La xifra mitjana de cLDL al final de l'estudi en el grup tractat amb atorvastatina va ser de 82 mg/dl. Un 75% dels pacients va presentar, durant l'estudi, concentracions sèriques de cLDL inferiors a 100 mg/dl. La diferència mitjana de cLDL entre els diferents grups de tractament va ser de 46,8 mg/dl. Els resultats de l'estudi mostren que el tractament amb atorvastatina 10 mg/dia durant 3,9 anys, en comparació amb el placebo, s'associa a una



disminució del risc relatiu del 37% (RRA 3,2%, HR 0,63; IC 95%, 0,48-0,83) de l'objectiu primari format per un combinat d'episodis coronaris aguts, revascularització coronària o AVC.

Tres AC més inclouen resultats de diferents variables combinades de morbiditat i mortalitat CV per als subgrups de diabetis sense malaltia CV.

L'estudi HPS en el qual es va valorar l'efecte del tractament hipolipemiant amb simvastatina 40 mg versus placebo en un grup de 20.536 subjectes que presentaven un alt risc de malaltia CV. El subgrup de DM sense malaltia CV era de 2.912 pacients.<sup>248</sup> El subgrup de 2.532 pacients amb DM i HTA inclosos en l'estudi ASCOT-LLA en què es va comparar la pauta d'atorvastatina 10 mg versus placebo.<sup>252</sup> L'estudi ASPEN va incloure 2.410 pacients amb DM2 (n = 1905 en prevenció primària).<sup>253</sup> Els resultats d'aquests AC es recullen en la metanàlisi de De Vries,<sup>254</sup> dissenyada específicament per avaluar l'eficàcia del tractament amb estatines en la disminució dels episodis CV en els subjectes amb DM sense malaltia CV prèvia. Els resultats mostren que el tractament amb estatines s'associa a una disminució del episodis CV i cerebrovasculars majors (RR 0,75; IC 95%, 0,67-0,85), els ictus fatals i no fatals (RR 0,69; IC 95%, 0,51-0,92), l'IAM fatal i no fatal (RR 0,70; IC 95%, 0,54-0,90), tot i que no redueixen la mortalitat per totes les causes (RR 0,84; IC 95%, 0,65-1,09).

La metanàlisi del CTT en la qual es van analitzar dades de 18.686 persones amb DM i 71.370 persones sense DM inclosos en 14 estudis aleatoritzats amb estatines va concloure que, de la mateixa manera que s'observava en els persones de la població general sense DM, la reducció del risc de la malaltia CV assolida amb el tractament amb estatines era proporcional a la magnitud absoluta de la reducció de les concentracions de cLDL que s'obtenia amb el tractament, així com al temps d'exposició al fàrmac. Els resultats d'aquesta metanàlisi també van mostrar que en aquells casos que presentaven concentracions basals de cLDL  $\geq 100$  mg/dl, el benefici proporcional de la disminució del risc d'episodis CV no depenia de la concentració sèrica pretractament de les concentracions de cLDL.<sup>249</sup>

Cal remarcar que els diferents estudis que han avaluat l'efecte del tractament hipolipemiant amb estatines sobre la incidència de malaltia CV en pacients amb DM són heterogenis (hi ha inclusió de pacients, tant en prevenció primària com secundària, diferències en la potència i en el temps de tractament amb estatines, i diferències en l'RCV basal dels pacients).

En relació amb la hipertrigliceridèmia, diferents estudis han valorat l'efecte del tractament amb fibrats en monoteràpia sobre la incidència de malaltia CV en persones de la població general. Els resultats han mostrat que el tractament s'associa a una disminució de la incidència d'IAM no fatal i de revascularització

però no del risc d'AVC o mortalitat CV. Tot i així, les anàlisis *post-hoc* d'aquests estudis mostren que el benefici clínic sí que s'observa principalment en el subgrup de pacients que presenta de manera conjunta hipertrigliceridèmia i concentracions baixes de cHDL.<sup>255</sup> En pacients amb DM2 de l'estudi FIELD, el tractament amb monoteràpia amb fenofibrat no es va associar a una disminució significativa de la incidència de malaltia CV en el global del grup però sí en el subgrup de pacients amb concentracions sèriques de TG  $\geq 203$  mg/dl i concentracions baixes de cHDL.<sup>231,256</sup> L'altre estudi en pacients amb DM2 que ha avaluat l'efecte del tractament amb fibrats sobre la incidència de malaltia CV és l'estudi ACCORD. En aquest estudi es va comparar la pauta de simvastatina + placebo versus simvastatina + fenofibrat. En el global del grup no es va observar un efecte beneficiós en relació amb la prevenció de la malaltia CV amb el tractament combinat d'estatina + fenofibrat. Malgrat tot, igual que es va observar a l'estudi FIELD, sí que es va observar un efecte beneficiós de la combinació en aquell subgrup de pacients amb TG  $> 203$  mg/dl i HDL  $< 35$  mg/dl.<sup>257</sup> Per aquest motiu, tant la societat d'ateroesclerosi europea com l'espanyola recomanen que s'avalui si cal afegir el tractament amb fenofibrat en pacients amb DM2 que tinguin les concentracions de cLDL en objectiu terapèutic que estiguin tractats amb estatines i presentin unes concentracions sèriques de TG  $> 200$  mg/dl i de cHDL  $< 40$  mg/dl. En aquest grup, prèviament caldrà insistir en l'adherència a les normes higienicodietètiques i actuar sobre les possibles causes d'hipertrigliceridèmia secundàries (mal control glucèmic de la seva DM i ingesta d'alcohol). Malgrat tot, cal remarcar que, en l'actualitat, no es disposa de cap estudi de tipus prospectiu dissenyat de manera específica per a valorar l'efecte del tractament amb fibrat afegit al tractament amb estatines sobre la incidència de malaltia CV en aquells pacients amb hipertrigliceridèmia i concentracions sèriques baixes de cHDL, tant en la població general com en la de pacients amb DM.

## 10b. Malaltia renal crònica

### Pregunta clínica 1: *Quan s'ha d'iniciar el tractament hipolipemiant en persones amb malaltia renal crònica en prevenció primària?*

#### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p>És recomanable valorar l'inici del tractament en RC 7-10% i:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC 30-300 mg/g</li> <li>• FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC &lt; 30 mg/g</li> </ul>
Consens	<p>Es pot valorar el tractament sense càlcul de l'RCV en les persones amb MRC de risc alt, i especialment en les de risc molt alt:</p> <p>Risc alt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGe &gt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g</li> <li>• FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g</li> <li>• FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 30-299 mg/g</li> </ul> <p>Risc molt alt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g</li> <li>• FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>

#### Resum de l'evidència científica

L'RCV augmenta amb la disminució de l'FGe i l'augment del quocient albúmina-creatinina.<sup>258</sup> Segons les metanàlisis publicades, el risc de mort CV als 10 anys és del 7% en persones amb FGe = 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i del 10% amb FGe = 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb quocient d'albúmina-creatinina 10-30 mg/g i FGe = 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sense albuminúria.<sup>259</sup> Per aquest motiu, moltes guies consideren les persones amb malaltia renal de risc alt o molt alt, i recomanen un maneig agressiu sense càlcul previ de l'RCV.

Els estudis publicats al nostre país, una regió amb baixa incidència de cardiopatia isquèmica, confirmen RCV més gran associat a la disminució de l'FGe.<sup>260-262</sup> De tota manera, la taxa d'incidència d'esdeveniments coronaris se situa per sota del 10%, considerat habitualment com a llindar de tolerància d'alt risc i tractament, especialment en aquells amb disminucions més lleus, del 5,5% als 10 anys amb FGe = 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i 8,3% amb FGe = 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en persones de 35-74 anys sense malaltia CV prèvia.<sup>260</sup>

L'augment del risc d'ingrés per esdeveniment CV en persones de 60-74 anys amb FGe = 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respecte d'FGe = 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> va ser de l'1,28% (HR = 1,28; IC 95%, 1,08-1,51) i per esdeveniment coronari, l'11% (HR = 1,11; IC 95%, 0,85-1,45).<sup>261</sup>

En un altre estudi, el risc de nous esdeveniments coronaris en persones de 60 a 79 anys amb FGe = 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (HR = 1,34; IC 95%, 0,99-1,81) va ser similar al de la DM (HR = 1,51; IC 95%, 1,26-1,80) i ambdós, per separat o combinats (HR = 1,95; IC 95%, 1,35-2,84), un 50% inferior que en la malaltia coronària establerta (HR = 4,30; IC 95%, 3,51-5,28).<sup>262</sup>

Les GPC fan diferents recomanacions, però totes, procedents de regions amb alta incidència de malaltia CV, coincideixen en la indicació de tractament sense càlcul previ de l'RCV amb FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les recomanacions són les següents:

#### KDIGO 2013<sup>263</sup>

- En persones ≥ 50 anys amb FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> no tractats amb diàlisi o trasplantament renal (categories FGe G3a-G5), és recomanable el tractament amb una estatina o la combinació estatina/ezetimiba (grau d'evidència 1A).
- En persones ≥ 50 anys amb malaltia renal i FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (categories FGe G1-G2) es recomana el tractament amb estatina (grau d'evidència 1B).

#### NICE 2014<sup>36</sup>

- No és recomanable utilitzar calculadores de risc per avaluar l'RCV en persones amb FGe de menys de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i/o albuminúria. Aquestes persones tenen un alt risc de malaltia CV.
- És recomanable que ofereix atorvastatina de 20 mg en la prevenció primària i secundària de les persones amb MRC.

#### ESC 2016<sup>52</sup>

- La **malaltia renal moderada** (FGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es considera d'alt risc, equiparable a SCORE 5-10%. Es recomana un tractament amb l'objectiu d'assolir un cLDL < 100 mg/dl, o una reducció d'almenys un 50% si el basal és entre 100 i 200 mg/dl.
- La **malaltia renal greu** (FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es considera de risc molt alt, equiparable a la malaltia CV establerta o SCORE > 10%. Es recomana un tractament amb l'objectiu d'assolir un cLDL < 70 mg/dl, o una reducció d'almenys un 50% si el basal se situa entre 70 i 135 mg/dl.

## **Pregunta clínica 2: Quina és l'evidència del tractament hipolipemiant en persones amb malaltia renal crònica?**

### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica:**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
A	Es recomana utilitzar dosis reduïdes d'estatines en l'MRC avançada, i basar-se en les dosis utilitzades en els estudis: atorvastatina de 20 mg, pravastatina de 40 mg i simvastatina de 20 mg.

MRC: malaltia renal crònica.

### **Resum de l'evidència científica**

Els estudis 4D<sup>264</sup> i AURORA<sup>265</sup> fets en persones en diàlisi no van mostrar beneficis del tractament amb estatines (atorvastatina en el 4D, rosuvastatina en l'AURORA) en el terreny CV.

L'estudi SHARP<sup>266</sup> va avaluar l'eficàcia de la combinació de simvastatina de 20 mg més ezetimiba de 10 mg respecte de placebo en 9.270 persones amb malaltia renal crònica. El tractament va reduir un 17% (RR 0,83; IC 95%, 0,74-0,94) els esdeveniments CV ateroscleròtics majors respecte del placebo però no la mortalitat total (RR 1,02; IC 95%, 0,94-1,11) o CV (RR 0,93; IC 95%, 0,80-1,07).

No s'hi va observar una disminució de la progressió en la insuficiència renal terminal (IRT) (RR 0,97; IC 95%, 0,89-1,05,  $p = 0,41$ ), IRT o mort (RR 0,97; IC 95%, 0,90-1,04,  $p = 0,34$ ), ni progressió a IRT o doblar creatinina basal (RR 0,93; IC 95%, 0,86-1,01;  $p = 0,09$ ) amb el tractament.

En una revisió sistemàtica,<sup>267</sup> el tractament amb estatines va prevenir consistentment esdeveniments CV majors (RR 0,72; IC 95%, 0,66-0,79), mortalitat total (RR 0,79; IC 95%, 0,69-0,91), mort CV (RR 0,77; IC 95%, 0,69-0,87) i infart de miocardi (RR 0,55; IC 95%, 0,42-0,72) respecte de placebo. Els efectes de les estatines sobre la malaltia cerebrovascular van resultar incerts (RR 0,62; IC 95%, 0,35-1,12).

La metanàlisi més recent<sup>268</sup> conclou que la reducció de cLDL amb estatines disminueix els esdeveniments vasculars ateroscleròtics en persones amb MRC que no estan en diàlisi (RR 0,79; IC 95%, 0,77-0,81). A mesura que disminueix l'FGe, es detecta una tendència a una reducció menor del risc relatiu per una determinada reducció de cLDL en esdeveniments coronaris majors i cerebrovasculars en persones amb malaltia renal més avançada amb poca evidència

de benefici en pacients en diàlisi.<sup>268</sup> Això es podria explicar per diferències en la fisiopatologia de la malaltia CV en la malaltia renal avançada, en què predominen les morts cardíques de causa no ateroescleròtica (arrítmies, insuficiència cardíaca).

**Pregunta clínica 3: *Quin és l'objectiu a assolir en persones amb malaltia renal crònica tractades amb hipolipemians en prevenció primària?***

No es coneixen els objectius de tractament òptims. Els resultats de la metanàlisi s'avaluen per a una reducció absoluta del cLDL d'1 mmol/L (38,7 mg/dl).<sup>268</sup>

Els tractaments que assoleixen més reducció de cLDL probablement aconseguirien més reducció de l'RCV i és aconsellable triar el tractament amb l'estatina que maximitzi aquesta reducció.<sup>268</sup>

## 10c. Gent gran

**Pregunta clínica 1: *En persones de més de 74 anys, està indicada la prevenció primària amb estatines?***

**Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

Grau de recomanació	Recomanació
C	Es pot considerar individualment l'opció de tractar amb estatines en prevenció primària les persones entre 74 i 84 anys amb hipercolesterolèmia i d'altres FRCV, especialment si són diabètiques.
Consens	S'ha de considerar la qualitat i l'expectativa de vida, la coexistència d'altres patologies greus, la polifarmàcia i l'opinió dels pacients, després d'informar sobre els riscos i beneficis del tractament per valorar-ne la continuació.
A	No s'hauria d'iniciar el tractament farmacològic en prevenció primària més enllà dels 84 anys.

## Resum de l'evidència científica

### GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

La *GPC Osteoba 2017*<sup>1</sup> es fa la mateixa pregunta clínica que aquesta guia. Analitza primer el paper del CT com a FRCV. Cita tres estudis. El primer és el Prospective Studies Collaboration del 2007,<sup>269</sup> metanàlisi d'estudis de cohorts en pacients de 70 a 89 anys de prevenció primària. Aquest estudi conclou que hi ha relació del CT amb la mortalitat coronària, però disminueix molt en edats avançades, de manera que baixar 1 mmol entre els 40-49 anys disminueix la mortalitat coronària un 56%, però aquesta disminució és només del 15% entre els 80 i els 89 anys. El segon és un estudi danès de prevenció primària<sup>270</sup> que mostra que la relació entre CT i cardiopatia isquèmica disminueix amb l'edat i només és significativa entre els 70-79 anys amb CT > 309 mg/dl. No hi ha relació significativa amb cap nivell de CT en les persones de més de 80 anys ( $\geq 193$ -< 232;  $\geq 232$ -< 309; > 309 mg/dl). El tercer<sup>271</sup> és una revisió d'estudis de cohorts de persones > 80 anys (sense diferenciar entre prevenció primària i secundària), que conclou que si el CT està per sota de 213 mg/dl, augmenta la mortalitat i que possiblement els nivells òptims estan al voltant de 232 mg/dl.

Aquesta guia es basa, per emetre la seva recomanació, en una revisió sistemàtica seguida de metanàlisi de 2013.<sup>272</sup> Aquest treball està realitzat amb persones més grans de 65 anys i es basa en l'anàlisi de subgrups dels assajos clínics en aquestes edats. Els resultats són els següents:

- No hi ha beneficis en la mortalitat total (RR 0,94; IC 95%, 0,85-1,03).
- No hi han beneficis en la mortalitat CV (RR 0,90; IC 95%, 0,68-1,09).
- Disminueix, tant del risc d'infart agut de miocardi (RR 0,60; IC 95%, 0,43-0,84), com d'accident cerebrovascular agut (RR 0,76; IC 95%, 0,62-0,92).

La limitació principal d'aquesta revisió és que la mitjana d'edat era de 73 anys i que l'únic estudi amb pacients entre 70 i 82 anys era el PROSPER, amb pacients amb un elevat RCV. Els pacients participants tenien, en general, hipertensió arterial i, almenys, uns altres tres FRCV, DM i, almenys, uns altres tres FRCV o PCR > 2 mg/l. Tanmateix, un dels estudis es va fer amb persones amb hipercolesterolèmia de població japonesa.

Aquesta guia considera que abans de decidir el tractament cal tenir en compte les expectatives de vida dels pacients, la presència de malalties molt evolucionades, la polifarmàcia i els efectes secundaris dels fàrmacs, molt importants per a la gent gran.<sup>1</sup> Conclou que el tractament amb estatines en prevenció primària en persones més grans de 65 anys disminueix els IAM i els AVC



aguts, però cal tenir en compte que la qualitat de l'evidència és moderada, que no en coneixem els beneficis a partir dels 74 anys, que cal tenir en consideració les preferències dels pacients, que es tracta de pacients molt heterogenis, amb curta expectativa de vida i amb freqüència polimedicats. Finalment, recomana favorablement, amb un grau de recomanació feble, que es pot considerar l'opció de tractar amb estatines en prevenció primària a partir dels 74 anys amb FRCV, si prèviament s'ha considerat l'expectativa de vida i l'opinió dels pacients.

La *Guia ACC/AHA*<sup>158</sup> considera amb un grau de recomanació feble que es pot considerar el tractament amb estatines en persones de més de 74 anys amb cLDL entre 70 i 189 mg/dl.

El NICE<sup>36</sup> no estableix restriccions per edat a partir dels 74 anys (recomanació forta a favor) i considera que en persones de 85 o més anys l'atorvastatina en dosis de 20 mg al dia pot ser beneficiosa per evitar infarts aguts de miocardi (recomanació feble a favor).

La Canadian CV Society (CCS)<sup>38</sup> considera que l'equació de Framingham no està validada a partir dels 74 anys i que la recomanació d'iniciar estatines és feble (IIa).

El U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>40</sup> no recomana el tractament amb estatines a partir dels 74 anys.

Finalment, l'ESC/EAS,<sup>52</sup> en recomanar SCORE per calcular l'RCV, considera que no es pot calcular a partir dels 65 anys. Recomana, però, que caldria valorar el tractament amb estatines en gent gran, en presència d'hipertensió arterial, tabaquisme, diabetis o dislipèmia (recomanació feble, IIa). Els autors de la revisió conclouen que fins que no hi hagi més evidència del benefici del tractament en persones de més de 75 anys, l'inici del tractament amb estatines s'ha de fonamentar en una presa de decisions compartides, després d'una adequada informació als pacients.

## METANÀLISI

La principal revisió sistemàtica seguida d'una metanàlisi és la que s'ha comentat anteriorment de Savarese et al.<sup>272</sup> El tractament amb estatines en prevenció primària en persones més grans de 65 anys disminueix els infarts aguts de miocardi i els accidents cerebrovasculars, sense beneficis sobre la mortalitat total ni CV.<sup>272</sup>

Aquesta revisió té algunes limitacions. En primer lloc, va excloure l'estudi ALLHAT<sup>273</sup> perquè era un assaig clínic obert. En aquest estudi, el tractament amb estatines no va demostrar beneficis. En segon lloc, la majoria d'estudis inclouen molt pocs pacients de més de 70 anys ([taula 10](#)). De fet, només l'es-



tudi PROSPER es va dur a terme en pacients d'edat avançada. En tercer lloc, no proporciona dades estratificades sobre pacients d'edats més avançades (per exemple, en pacients més grans de 70 o 74 anys). Per aquests motius, els resultats s'han d'interpretar amb prudència.

**Taula 10/Estudis en prevenció primària en persones més grans de 65 anys**

Estudi	Rang d'edat	Mitjana d'edat	Persones de més de 70 anys (%)
AFCAPS/TexCAPS <sup>274</sup>	45-73	58 homes, 62 dones	0%
ASCOTT <sup>252</sup>	40-79	63	20%
CARDS <sup>251</sup>	40-75	62	0%
JUPITER <sup>275</sup>	> 50 homes, > 60 dones	66	32%
PROSPER <sup>54</sup>	70-82	75	100%

## ASSAJOS CLÍNIC

L'únic estudi específic en gent d'edat avançada és el PROSPER, ja que l'edat mitjana dels subjectes inclosos era de 75 anys i tots tenien més de 70 anys. Malgrat que les persones tenien un RCV elevat, el tractament amb pravastatina no va demostrar reduccions significatives de cap dels esdeveniments CV en la branca de prevenció primària: mortalitat coronària, IAM no mortal, AVC mortal i no mortal, i accident isquèmic transitori.

## ESTUDIS OBSERVACIONALS

Recentment s'ha publicat un estudi de cohort retrospectiva de prevenció primària,<sup>276</sup> realitzat amb la metodologia *propensity score* (per donar resultats similars a un assaig clínic) fet al nostre medi amb 46.864 persones de més de 74 anys, estratificades per edat (75-84 i més de 84 anys) i DM, amb un seguiment de 5,6 anys.

En les persones sense DM, l'ús d'estatines no va demostrar reducció d'esdeveniments CV ateroscleròtics en les persones de 75-84 anys ni en les de més de 84 anys. Tampoc va demostrar una disminució significativa de la mortalitat total en els dos grups d'edat.

En els diabètics sí que es va demostrar una reducció significativa d'esdeveniments CV ateroscleròtics en les persones de 75-84 anys (HR 0,76, IC 95%, 0,65-0,89), sense significació en les de més de 84 anys i sense cap efecte en les persones de més de 90 anys. En la franja d'edat de 75-84 anys, es va demostrar una reducció significativa de la mortalitat total (HR 0,84; IC 95%, 0,75-0,94), sense efecte en les persones de més de 84 anys (HR 1,05, IC 95%, 0,86-1,28).

Aquests resultats suggereixen que pot ser útil tractar els diabètics amb hipercolesterolèmia en prevenció primària entre els 74 i els 85 anys, però amb un NNT en 5,6 anys de 164 (esdeveniments CV ateroscleròtics) i 306 (mortalitat total), xifres bastants superiors a la de la resta d'AC de prevenció primària en persones més joves.

Tenint en compte aquesta revisió, podem concloure el següent:

- Malgrat que el CT és un FRCV, la seva importància disminueix amb la gent gran, especialment a partir del 80 anys.
- El tractament amb estatines disminueix la cardiopatia isquèmica i els AVC en persones més grans de 65 anys, sense disminució de la mortalitat total o CV. Aquests resultats es basen en una anàlisi de subgrups i no hi ha evidències fermes a partir de 74 anys (només un AC, que no proporciona dades a partir de 84 anys).
- El benefici CV es concentra en pacients de risc alt, amb diversos FRCV i, especialment, en les persones diabètiques.
- No sembla que més enllà dels 84 anys el tractament farmacològic aporti beneficis.
- Per avaluar la continuació del tractament farmacològic, cal tenir en compte les expectatives de vida de la persona, la qualitat de vida (per exemple, la presència d'una demència avançada), la polifarmàcia i els seus desitjos individuals després de donar-li una bona informació sobre els riscos i beneficis del tractament.

## **Pregunta clínica 2: *En persones de més de 74 anys, està indicada la prevenció secundària amb estatines?***

### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
A	S'aconsella el tractament amb estatines amb dosis moderades en prevenció secundària entre els 74 i els 82 anys.
Consens	A partir dels 82 anys, es recomana individualitzar el tractament en funció de la qualitat i l'expectativa de vida.

### **Resum de l'evidència científica**

#### **GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA**

La *GPC Osteoba 2017*<sup>1</sup> respon una pregunta molt semblant. Aquesta guia recull una metanàlisi del 2008<sup>277</sup> basada en anàlisi de subgrups i proporciona una qualitat moderada de l'evidència. Aquesta metanàlisi conclou que el tractament amb estatines a dosis moderades disminueix la mortalitat total (RR 0,78, IC 95%, 0,65-0,89), la mortalitat coronària (RR 0,70, IC 95%, 0,53-0,83), IAM no fatal (RR 0,74, IC 95%, 0,60-0,89), ictus (RR 0,75, IC 95%, 0,56-0,94) i revascularització (RR 0,70, IC 95%, 0,53-0,83). Algunes de les limitacions que cal destacar són el baix percentatge de dones incloses (25%), però amb resultats similars per sexes, i que la població inclosa va ser molt heterogènia, amb qualitat i expectatives de vida molt diferents i en què els efectes secundaris dels fàrmacs són més freqüents.<sup>278</sup> La guia considera que, malgrat que la qualitat de l'evidència és moderada, els beneficis del tractament farmacològic superen els riscos, i aconsellen el tractament amb dosis moderades, en funció de la qualitat i expectatives de vida del pacient.

L'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>158</sup> aconsella el tractament en persones més grans de 75 anys, amb un grau de recomanació moderat, amb estatines a dosis moderades o altes, encara que també aconsella les dosis altes si són ben tolerades, tenint en compte els efectes adversos, les interaccions, les preferències del pacients i la seva fragilitat.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>36</sup> no es defineix clarament a partir de l'edat de la pregunta clínica, i aconsellen que es tracti els pacients amb atorvastatina de 80 mg sense un límit clar d'edat.

Finalment, l'European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)<sup>52</sup> aconsella el tractament en la gent gran amb prevenció secundària de manera similar als pacients més joves, però matisen que es poden plantejar dosis més baixes i objectius terapèutics menys agressius si hi ha comorbiditats que puguin originar més toxicitat.

## METANÀLISI I ASSAJOS CLÍNICS ALEATORITZATS

Ja hem comentat la metanàlisi<sup>277</sup> en què es basa la *GPC Osteoba 2017*.<sup>1</sup> És important remarcar que tots els estudis inclosos utilitzaven dosis baixes o moderades (la majoria) d'estatines. Cal destacar que només hi ha un estudi específic<sup>54</sup> de prevenció secundària en gent gran (PROSPER). En aquest estudi, la pravastatina en dosis de 40 mg al dia en pacients de 70-82 anys va reduir de manera significativa els esdeveniments coronaris, sense modificar la incidència de la malaltia cerebrovascular.

En resum, el tractament amb estatines en dosis moderades redueix els esdeveniments CV. Totes les GPC ho aconsellen, amb un grau de recomanació fort o moderat, perquè el tractament farmacològic supera clarament els riscos.

Com que es tracta d'una població amb més risc de patir efectes adversos i amb més comorbiditat, és necessari tenir en compte, en la valoració final, tant la qualitat com l'expectativa de vida del pacient o la pacient. Tanmateix, possiblement no calen objectius de control tan estrictes ni dosis elevades d'estatina. Totes aquestes recomanacions s'han de valorar de manera individualitzada, ja que no disposem d'assajos clínics ni metanàlisi de prevenció secundària que comparin dosis moderades amb dosis altes en aquesta població.

### **Pregunta clínica 3: Podria estar indicada l'adequació i/o desprescripció d'estatines en persones de més de 74 anys?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	Es pot considerar, individualment, la possibilitat d'adequar o retirar el tractament amb estatines en majors de 74 anys, tant en prevenció primària com en prevenció secundària.

## Resum de l'evidència científica

Actualment no hi ha evidència sobre l'adequació o retirada d'estatines en > 74a.

## GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

En les guies revisades (*ESC/EAS*, *Osteba 2017* i *SIGN 2017*) no fan una recomanació específica pel que fa a l'adequació o retirada d'estatines en gent gran. Es proposa sempre fer una valoració individualitzada en funció de la situació clínica del pacient, els efectes adversos, el pronòstic de vida i les preferències del pacient.<sup>1,42,51</sup>

Recentment, s'ha publicat la *Guia ACC/AHA 2018*<sup>158</sup> en què, amb un grau d'evidència IIb, exposa que en persones de més de 74 anys pot ser raonable la retirada de les estatines quan el deteriorament funcional (físic o cognitiu), la pluripatologia, la fragilitat o l'esperança de vida reduïdes limiten els beneficis del tractament.

Estem parlant de pacients amb un envelliment progressiu, amb pluripatologia (superior al 82% en persones més grans de 85 anys), amb polimedicació com a predictor de salut advers, ja que augmenta per 4 el risc d'efectes adversos, amb fragilitat i d'elevada complexitat. A més, el 30-47% dels pacients que superen els 65 anys, durant el darrer any de vida, estan exposats a 10 o més fàrmacs diàriament, dels quals una part són tractaments preventius com els hipolipemians. També cal tenir en compte que és un grup de població que no s'inclou en la major part dels assajos clínics.<sup>36,276</sup>

## ASSAJOS CLÍNICS I ALTRES ESTUDIS

Hi ha pocs estudis que avaluïn els efectes de la retirada del tractament amb estatines en ancians:

- Un AC va avaluar el benefici i la seguretat de retirar les estatines en persones amb una edat mitjana de 74 anys, amb una malaltia avançada i pronòstic de vida limitat. Es va observar que la retirada és segura i es pot associar a beneficis en la millora de la qualitat de vida.<sup>279</sup>
- Dos estudis de cohorts van revisar l'efecte de l'abandonament d'estatines: un primer en pacients amb IAM recent (menys d'un any), amb una edat mitjana de 68,4 anys (+/- 12,8). Es va observar un augment de la mortalitat però es tractava de pacients que inicialment ja tenien més polifarmàcia, més gravetat, i que havien abandonat, també, altres fàrmacs considerats rellevants, com l'aspirina o els inhibidors del sistema renina angiotensina,

etc.<sup>280</sup> En un segon estudi de pacients en tractament amb estatines per AVC es van trobar resultats similars en els pacients que abandonaven el tractament precoçment. Aquesta associació va ser més gran com més aviat van deixar de prendre les estatines.<sup>281</sup>

- L'estudi ALLHAT-LLT no va mostrar beneficis del descens de lípids amb pravastatina en persones més grans de 75 anys en prevenció primària.<sup>282</sup>
- Els criteris de Beer i STOPP-START fan recomanacions per a l'adequació terapèutica de pacients en edat avançada però, en aquests moments, no tenen cap recomanació específica per a les estatines.<sup>283-285</sup>
- En ancians cal tenir especial cura amb les interaccions, la comorbiditat i els efectes secundaris, per la qual cosa es recomana fer una adequació terapèutica i utilitzar, sempre, la dosi més baixa possible.<sup>51</sup> En pacients de més de 80 anys, amb expectativa de vida limitada i/o malalties cròniques en estat avançat (MACA), és quan cal que es plantegi la desprescripció.<sup>286</sup>

## RECOMANACIÓ SEGONS L'EVIDÈNCIA

Ens trobem, doncs, quan la població va envellint, en un punt en el qual no hi ha cap recomanació específica que ajudi a la presa de decisions per a l'adequació o la retirada del tractament.

Això fa prioritzar l'abordatge terapèutic per mitjà de models d'atenció centrada en la persona que proposen estratègies d'adequació i/o desintensificació terapèutica individualitzada en cada cas.<sup>287,288</sup> Cal considerar que són perfils de pacients molt heterogenis entre els quals hi ha persones que pateixen malalties molt evolucionades, amb expectativa de vida limitada i sovint molt medicada. Però, sobretot, tenint en compte que les necessitats, els valors, les preferències i els objectius terapèutics són molt diversos.

Cal destacar, també, l'augment del risc d'efectes secundaris en aquest grup de pacients, així com també la importància que donen els pacients a aquests efectes respecte de les possibles millores que es podrien oferir amb el tractament farmacològic.<sup>289</sup>

És per aquest motiu que hem volgut fer una proposta que pugui ajudar els professionals en la presa de decisions sobre aquest grup cada vegada més nombrós de pacients.

## RECOMANACIONS RAONABLES DE RETIRADA EN

### Prevenció primària:

1. Pacients en situació de cronicitat avançada amb pronòstic de vida limitat i/o quan l'objectiu és el control de símptomes:
  - a) Demències avançades.
  - b) MACA.
  - c) Terminal.
2. Pacients en els quals el benefici-risc és desfavorable:
  - a) Toxicitat: reaccions adverses, intolerància.
  - b) Interaccions.
  - c) Contraindicacions.
  - d) Desnutrició, caquèxia, baix pes, colesterol < 150 mg/dl.
3. En cas que no tinguin lloc les situacions anteriors, i tinguin > 82 anys:
  - a) Cal fer-ne una valoració individualitzada i considerar continuar el tractament en cas de pacients amb elevat RCV i objectiu de supervivència/funcionalitat.

### Prevenció secundària:

1. Pacients en situació de cronicitat avançada amb pronòstic de vida limitat i/o quan l'objectiu és el control de símptomes:
  - a) Demències avançades.
  - b) MACA.
  - c) Terminal.
2. Pacients en els quals el benefici-risc és desfavorable:
  - a) Toxicitat: reaccions adverses, intolerància.
  - b) Interaccions.
  - c) Contraindicacions.
  - d) Desnutrició, caquèxia, baix pes, colesterol < 150 mg/dl.
3. En cas que no tinguin lloc les situacions anteriors i tinguin > 85 anys.
  - a) Cal que es faci una valoració individualitzada i considerar continuar el tractament en cas de pacients amb elevat RCV i objectiu de supervivència/funcionalitat.

## 10d. Infància, adolescència i joventut

### Pregunta clínica 1: *Hem de determinar el perfil lipídic en la infància?*

#### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	No es recomana el cribratge universal de dislipèmia en menors de 18 anys.

#### Resum de l'evidència científica

El PAPPS recomana incloure la determinació de colesterol total, juntament amb el colesterol HDL, en qualsevol analítica sol·licitada al pacient o la pacient sans, amb una periodicitat mínima de 4 anys i a partir dels 18 anys, malgrat que no hi hagi prou evidències per establir-ne un rang d'edat i una periodicitat determinada.<sup>290</sup>

Segons les guies *ESC/EAS 2016*, està indicat fer cribratge de dislipèmies en tots els homes sans a partir dels 40 anys i en dones a partir dels 50 anys o de la menopausa; també en la descendència de pacients amb dislipèmies greus i en familiars de pacients amb malaltia CV precoç.<sup>51</sup>

Atès que l'HF provoca elevacions de cLDL des del naixement i considerant el baix percentatge de pacients afectats que són diagnosticats, així com la disponibilitat de tractaments segurs i efectius que poden endarrerir el desenvolupament d'arterioesclerosi, algunes societats han proposat estratègies de cribratge universal en la infància, un moment òptim per discriminar entre hipercolesterolèmia familiar i no familiar. Així, l'*Expert panel on integrated guidelines for CV health and risk reduction in children and adolescents* recomana el cribratge universal entre els 9-11 anys i entre els 17-21 anys, amb un grau de recomanació B.<sup>291</sup> La Societat Espanyola d'Arteriosclerosi (SEA) va publicar el 2013 un consens d'experts on es proposa la determinació de CT com a cribratge universal en tots els infants entre 8 i 10 anys.<sup>292</sup> Una metanàlisi de 2007 conclou que l'edat òptima per discriminar entre HF i no familiar és entre 1 i 9 anys d'edat.<sup>293</sup>

Per contra, l'Asociación Española de Pediatría, en un document de consens redactat el 2009, no recomana el cribratge universal.<sup>294</sup> L'US-Preventive Services Task Force Recommendation Statement, l'any 2016, conclou que no hi ha prou evidència per recomanar el cribratge de dislipèmies en infants i adolescents de menys de 20 anys.<sup>295</sup>



Alguns grups proposen el cribratge oportunista (incloure la determinació de CT en qualsevol analítica que el pediatra indiqui entre els 2 i els 9 anys) com a alternativa al cribratge universal fins que aquest sigui una pràctica acceptada de manera majoritària.<sup>296</sup>

## **Pregunta clínica 2: *En quins casos hem de fer cribratge selectiu de dislipèmia en la infància?***

### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	<p>Es recomana el cribratge selectiu de dislipèmia en pacients de menys de 18 anys en els casos següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedents familiars (de primer i segon grau) de malaltia CV precoç (per sota dels 55 anys en els homes i dels 65 en les dones).</li> <li>• Antecedents familiars de dislipèmia genètica.</li> <li>• En cas de tenir altres FRCV associats (HTA, DM i obesitat).</li> </ul>

### **Resum de l'evidència científica**

El PAPPS recomana fer cribratge selectiu de dislipèmia en la infància o l'adolescència amb antecedents familiars (en pares o avis) de malaltia CV precoç; en cas que un dels pares hagi estat diagnosticat de dislipèmia genètica amb alt RCV (HF o HFC) i en cas de tenir altres factors de risc associats.<sup>297</sup>

Podem diferenciar, doncs, dues situacions: el cribratge en casos de sospita d'hipercolesterolèmia familiar i el cribratge de dislipèmies en infants que ja tenen altres FRCV.

Les diferents GPC revisades recomanen un cribratge selectiu d'hipercolesterolèmia quan un familiar de primer grau està diagnosticat d'una HF, si hi ha història de malaltia CV precoç en familiars de primer grau o segon (SEA,<sup>292</sup> Fundación Hipercolesterolemia Familiar,<sup>298</sup> ESC/EAS 2016<sup>51</sup>). A més a més, l'Asociación Española de Pediatría<sup>294</sup> i American Diabetes Association recomanen determinar el perfil lipídic en casos de sobrepès o obesitat i en infants diabètics.<sup>299</sup>

El grup de revisió fa les recomanacions següents per consens:

- Es recomana el cribratge selectiu de dislipèmia en menors de 18 anys en els casos següents:
  - Antecedents familiars (de primer i segon grau) de malaltia CV precoç (per sota dels 55 anys en els homes i dels 65 en les dones).
  - Antecedents familiars de dislipèmia genètica i en cas de tenir altres FRCV associats (HTA, DM i obesitat mòrbida)

### **Pregunta clínica 3: *Quan i com s'ha de tractar la dislipèmia en la infància i en l'adolescència?***

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
C	Només s'ha de plantejar el tractament farmacològic en la infància amb hipercolesterolèmia familiar. En la resta de casos, el tractament se centrarà en les mesures higienicodietètiques.
Consens	L'inici del tractament farmacològic en la infància amb hipercolesterolèmia familiar depèn de les xifres de cLDL i de la presència d'altres FRCV associats.
C	La selecció del fàrmac depèn de l'edat del pacient. Les estatines són el tractament d'elecció a partir d'edats entre 8 a 10 anys.

#### **Resum de l'evidència científica**

El PAPPS proposa, com a estratègia poblacional, fer recomanacions dietètiques sistemàtiques en els controls de salut d'infants i adolescents entre els 2 i els 18 anys, i la pràctica d'exercici físic de manera regular (grau de recomanació B).<sup>297</sup>

Només s'han de tractar farmacològicament els infants amb HF. En la resta d'infants amb dislipèmia, el tractament s'ha de centrar en les mesures higienicodietètiques.

### Recomanacions dietètiques i d'estil de vida:

- No fer cap intervenció abans dels 2 anys d'edat.
- El greix ha de representar < 30% de l'aportació total de calories, els àcids grassos saturats < 10% (< 7% en alguns casos) i el greix monoinsaturat > 10% (principalment, en forma d'àcid oleic). Cal evitar els greixos trans.
- S'ha de fomentar l'increment del consum de carbohidrats complexos i fibra.
- S'ha de promoure la reducció dels sucres simples, evitar sucres i begudes ensucrades.
- Cal promoure la reducció del consum de sal.
- S'ha d'educar per evitar l'inici del consum de tabac i alcohol.
- Activitat física > 1 h/dia.
- Activitats d'oci sedentàries < 2 h/dia.
- Cal implicar tota la família en el canvi d'hàbits.

Segons les guies *ESC/EAS 2016*, malgrat que no hi hagi assajos controlats amb placebo en infants, els estudis observacionals suggereixen que el tractament precoç de la hipercolesterolèmia pot atenuar el desenvolupament de l'arterioesclerosi. Els infants amb hipercolesterolèmia familiar heterozigota (HFH) s'han de tractar farmacològicament al més aviat possible. El tractament amb infants amb HFH inclou sempre un estil de vida saludable i el tractament amb estatines a partir dels 8-10 anys, que s'iniciï en dosis baixes i s'augmenti fins assolir els objectius terapèutics (135 mg/dl per sobre de 10 anys i una reducció del 50% en menors).<sup>51</sup>

Les estatines són els fàrmacs d'elecció en els infants amb HF. Estan aprovades per l'Administració d'Aliments i Medicaments d'Estats Units (FDA) i l'Agència Europea de Medicaments (EMA): rosuvastatina a partir dels 6 anys, pravastatina a partir dels 8 anys i atorvastatina, lovastatina, simvastatina i fluvastatina a partir dels 10 anys. El tractament amb estatines s'ha d'iniciar a partir dels 8-10 anys, afegit a les recomanacions d'estil de vida, quan les xifres de cLDL superen els 190 mg/dl o els 160 mg/dl amb altres FRCV associats.

En una revisió sistemàtica de la literatura del febrer de 2017, que inclou 9 estudis aleatoritzats amb placebo (n = 1177) en infants amb hipercolesterolèmia familiar, es conclou que les estatines són fàrmacs hipolipemiants efectius en aquesta població (qualitat de l'evidència moderada) i segurs a curt termini (qualitat de l'evidència baixa), però manquen dades de seguretat a llarg termini.<sup>300</sup> Hi ha, també, però, resultats a 10 anys en una població de 214 infants amb HF tractats amb estatina des de la infància en què la seguretat no difereix dels resultats dels treballs a curt termini.<sup>301</sup>

L'ezetimiba està autoritzat per la FDA i l'EMA a partir dels 10 anys. Hi ha molt pocs estudis sobre la infància i tots a curt i mitjà termini. Les resines d'intercanvi iònic, atès que no s'absorbeixen a nivell sistèmic, són fàrmacs segurs en la infància i es poden utilitzar a partir dels 6 anys. El colesevelam només està autoritzat a partir dels 14 anys. Els fitosterols es poden utilitzar en infants de més de 6 anys.

La American Diabetes Association recomana el tractament dietètic en infants amb DM1 o DM2 i hipercolesterolèmia i que es consideri afegir el tractament farmacològic quan no és suficient a partir dels 10 anys i amb xifres d'LDL > 160 mg/dl o de 130 mg/dl si coexisteixen altres FRCV.<sup>299</sup>

#### **Pregunta clínica 4: *Quin ha de ser el maneig de la dislipèmia en persones adultes joves (18-35 anys)?***

##### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	El maneig de la dislipèmia en la joventut ha de ser individualitzat.
Punt de bona pràctica clínica	Davant la presència d'una dislipèmia en un/a pacient jove, cal excloure dislipèmies secundàries.

##### **Resum de l'evidència científica**

Les taules per al càlcul de l'RCV serveixen per calcular el risc de pacients amb més de 35 anys. Queden fora de les taules pacients menors amb xifres molt elevades d'algun FRCV, que poden tenir un RCV baix però un risc relatiu molt alt. Per poder il·lustrar el risc d'aquestes persones i motivar-les en el canvi d'hàbits, es poden fer servir les taules d'RCV relatiu i l'estimació de l'edat CV.<sup>51</sup>

A partir dels 20 anys, els valors de referència de colesterol total i de cLDL es consideren els de l'edat adulta. La decisió de tractar amb fàrmacs els adults joves en els quals no es pot calcular el risc coronari amb les taules d'RCV, fora dels casos de dislipèmies primàries amb elevat RCV (com ara l'HF o la hiperlipèmia mixta poligènica), cal que sigui individualitzada en funció de les xifres de cLDL i de la coexistència d'altres FRCV. En casos d'hipercolesterolèmia lleu i moderada cal insistir fonamentalment en el tractament dietètic.

## 10e. VIH

**Pregunta clínica: Com s'ha de calcular el risc coronari en els pacients amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH)?**

**Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

Grau de recomanació	Recomanació
C	S'aconsella calcular el risc coronari amb la funció REGICOR adaptada per a pacients amb infecció pel VIH.

**Resum de l'evidència científica**

### GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

La *GPC Osteba 2017*,<sup>1</sup> com moltes guies de pràctica clínica, no fa referència a recomanacions específiques per als pacients amb VIH.

La *GPC de la Canadian Cardiovascular Society (CCS)* considera aquests pacients com un grup per fer cribratge del risc cardiovascular abans dels 40 anys.<sup>38</sup> La *GPC de la Societat Europea de Cardiologia i la Societat Europea d'Ateroesclerosi (ESC/EAS)* i la *GPC del Col·legi Americà de Cardiologia i l'Associació Americana del Cor (ACC/AHA)* considera aquests pacients com de risc cardiovascular alt.<sup>52,158</sup>

Disposem d'una revisió recent amb metodologia GRADE<sup>302</sup> que se centra específicament en el risc cardiovascular dels pacients amb infecció pel VIH. Aquesta revisió conclou el següent:

- El risc cardiovascular del pacients infectats pel VIH és molt elevat i de causa multifactorial, com ara factors genètics, factors de risc cardiovascular clàssics, la mateixa teràpia antiretroviral i factors relacionats amb la infecció pel VIH, que promou un estat proinflamatori i canvis immunològics que afavoreixen l'arterioesclerosi.
- S'aconsella calcular l'RCV en presència d'altres FRCV. També en homes a partir dels 40 anys i dones a partir dels 50 anys (recomanació forta). Conclou que la millor eina és la funció REGICOR calibrada per la infecció pel VIH a partir de cohorts locals (recomanació dèbil a favor), malgrat que encara no disposem de validacions externes.

- En casos seleccionats en persones amb risc intermedi, recomana valorar el càlcul de l'índex turmell-braç o del gruix íntima-mitjana carotídi per detectar aterosclerosi subclínica o calcular la PCR i/o dímer D per detectar un estat proinflamatori o procoagulant (recomanació dèbil).

# 11/Seguiment del pacient o la pacient amb dislipèmia

## **Pregunta clínica 1: Qui ha de fer el seguiment del pacient o la pacient amb dislipèmia?**

### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Punt de bona pràctica clínica	Del seguiment d'aquests pacients són responsables, conjuntament, els professionals de medicina de família i els d'infermeria. Els primers valoraran el risc cardiovascular, fixaran objectius terapèutics i iniciaran/ajustaran el tractament farmacològic, si cal. D'altra banda, els professionals d'infermeria s'encarregaran de l'educació sanitària.

### **Resum de l'evidència científica**

El seguiment d'aquests pacients ha de ser responsabilitat bàsica del personal d'infermeria, el qual ha d'incidir en la valoració del risc cardiovascular i en l'educació sanitària, i recomanar que aconselli un patró dietètic mediterrani, establert fonamentalment en consultes d'infermeria. Segons l'evolució de la malaltia i l'aparició d'altres factors de risc, es farà la derivació al professional de medicina de família per iniciar el tractament farmacològic i/o ajustar-ne la dosi.<sup>303,304</sup>

L'adopció d'estratègies eficaces per ajudar els pacients a canviar els seus hàbits de vida s'hauria de facilitar amb el desenvolupament de canvis conductuals.<sup>305</sup>

Una revisió conclou que les intervencions dels professionals d'infermeria d'atenció primària en el tractament de persones amb malalties cròniques i en la modificació d'estils de vida com a factors de risc per la salut, són factibles i ben acceptades pels usuaris. Dur-les a terme depèn en gran mesura de factors organitzatius: finançament, itineraris de formació i suport professional al treball assistencial del professional d'infermeria d'atenció primària. També cal més recerca en aquest àmbit per enfortir l'evidència científica.<sup>306</sup>

En la pràctica clínica diària, l'adherència als canvis en l'estil de vida i als règims terapèutics és un repte, tant per als professionals com per als pacients. Es recomana un enfocament integral centrat en el/la pacient i la família, localitzat al centre d'atenció sanitària.<sup>304</sup>

Una revisió sistemàtica mostra que falta evidència de qualitat sobre les millors intervencions per millorar l'adherència terapèutica amb efectes clínics a llarg termini. La limitació principal d'aquesta revisió és la diversitat d'intervencions, dissenys i àmbits dels diferents estudis i el seu elevat risc de biaix. Continua faltant evidència sobre intervencions eficaces que aconseguixin resultats clínics a llarg termini, tenint en compte que els determinants socials de la salut són factors fonamentals de la no-adherència als tractaments i que, probablement, les intervencions sobre les causes tenen un impacte global clínicament més significatiu.<sup>307</sup>

## Pregunta clínica 2: *Quin és el contingut del seguiment?*

### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Punt de bona pràctica clínica	<p>Educació sanitària:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'ha d'explicar el concepte de risc coronari i com es pot reduir.</li> <li>• S'aconsella establir objectius realistes per tal que els pacients participin de manera activa en la presa de decisions.</li> <li>• S'ha de fer una intervenció dietètica (dieta mediterrània) i promoció d'estils de vida saludables (activitat física, evitar el consum d'alcohol, consell antitabac).</li> <li>• Cal fomentar l'adherència al tractament i a canvis en l'estil de vida.</li> </ul> <p>Els continguts de l'educació sanitària es poden difondre, de manera individual o grupal, amb activitats comunitàries.</p>
Punt de bona pràctica clínica	Proves analítiques de control.

A la *Guia del colesterol i risc coronari* de l'ICS 2009 ja es definia el contingut del seguiment dels pacients amb dislipèmia.



### Pregunta clínica 3: Amb quina periodicitat s'ha de fer l'anàlisi de control del perfil lipídic?

#### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	Abans d'iniciar un tractament farmacològic, és recomanable fer dues determinacions del perfil lipídic.
Punt de bona pràctica clínica	S'aconsella fer un control de perfil lipídic després de 8-12 setmanes d'haver iniciat un tractament farmacològic, i, posteriorment, cada 8-12 setmanes fins a assolir els objectius individualitzats. Després n'hi haurà prou amb un control anual, llevat de si hi ha problemes d'adherència que justifiquin revisions sistemàtiques més freqüents.

#### Resum de l'evidència científica

Diferents consens ens recomanen actuacions concretes. Segons la Societat Europea de Cardiologia (ESC) i la Societat Europea d'Ateroesclerosi (EAS), abans d'iniciar el tractament amb fàrmacs hipolipemians s'ha de fer, com a mínim, 2 mesures amb un interval d'1 a 12 setmanes, excepte en situacions en què s'ha d'iniciar el tractament immediatament com en l'SCA o en pacients amb risc molt alt. Posteriorment, s'ha de fer una anàlisi cada 8 setmanes després de començar un tractament o des de l'ajustament de dosi. Un cop assolit l'objectiu, l'anàlisi ha de ser anual (excepte si hi ha problemes d'adherència o altres motius específics que justifiquin revisions sistemàtiques més freqüents). Com a mínim, s'ha de determinar el cLDL, però les decisions per a l'atenció al pacient o la pacient probablement són més encertades si es disposa d'un perfil lipídic complet que inclogui cHDL i TG.<sup>100</sup>

Segons la National Lipid Association, un cop s'ha assolit el nivell objectiu, s'ha de fer un control analític cada 4-12 mesos i controls evolutius posteriors.<sup>308</sup>

La *Guia de pràctica clínica de l'SNS, Osteba 2017*, recomana fer un control previ abans de l'inici del tractament farmacològic, i fer dues determinacions del perfil lipídic. Després del tractament farmacològic, cal fer un primer control a les 8-12 setmanes i, després, anualment, una valoració del risc coronari en prevenció primària i assoliment d'objectius.<sup>1</sup>

### **Pregunta clínica 4: S'ha d'avaluar sistemàticament l'ALT en pacients amb tractament hipolipemiant?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
B	Cal determinar l'ALT abans d'iniciar el tractament amb estatina, fibrats o ezetimiba.
Punt de bona pràctica clínica	No cal que es facin determinacions d'ALT de manera rutinària en el seguiment, només si hi ha clínica suggestiva.
Consens	Si l'ALT és > 3 vegades el límit de la normalitat, es recomana ajustar la dosi o suspendre el tractament.

#### **Resum de l'evidència científica**

No hi ha AC que recomani el monitoratge d'ALT de manera rutinària en pacients que estan en tractament amb estatines.<sup>203</sup> Totes les guies clíniques recomanen tenir un valor basal d'ALT a l'hora d'iniciar el tractament amb estatines, encara que la recomanació es basa principalment en opinions d'experts, ja que no hi ha evidència.

Segons la GPC de l'SNS, Osteba 2017, abans de l'inici del tractament amb estatines o fibrats, s'han de determinar els valors de GOT/GPT. Si els seus valors estan elevats, es recomana investigar la causa abans del començament del tractament hipolipemiant.<sup>1</sup>

La Societat Europea de Cardiologia (ESC), juntament amb la Societat Europea d'Ateroesclerosi (EAS), aconsella una determinació basal d'ALT per identificar els pocs pacients que tindran contraindicat el tractament. Tanmateix, recomana determinar l'ALT a les 8-12 setmanes de l'inici del tractament hipolipemiant o en fer un canvi de dosi, però no es recomana el control sistemàtic d'ALT, que només s'ha de fer quan estigui indicat per les observacions clíniques.

Si les proves de funció hepàtica estan augmentades 3 vegades per sobre de l'LSN, s'ha de buscar una causa com, per exemple, consum de begudes alcohòliques o malaltia del fetge gras no alcohòlic, i en caldrà monitorar la concentració d'enzims hepàtics. Si els valors romanen alts, s'ha d'interrompre el tractament hipolipemiant, que es podrà reintroduir, amb precaució i sota control, un cop els marcadors hagin retornat a la normalitat. Durant la teràpia amb estatines,

pot ser raonable mesurar la funció hepàtica si els símptomes suggereixen hepatotoxicitat (exfatiga inusual o debilitat, pèrdua de gana, dolor abdominal...).<sup>100</sup>

D'altres estudis i metanàlisis arriben a les mateixes recomanacions.<sup>203,309-311</sup> Només una petita minoria de símptomes informats sobre efectes secundaris es deu realment a les estatines, ja que gairebé són similars al placebo. Les dosis més altes sí que poden produir més quantitat d'efectes detectables, però fins i tot la proporció atribuïble a les pròpies estatines és molt variable.

### **Pregunta clínica 5: S'ha d'avaluar sistemàticament la CK en pacients amb tractament hipolipemiant?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Consens	No cal que es determini la CK abans d'iniciar el tractament amb estatina, fibrats o ezetimiba, en pacients asimptomàtics.
Punt de bona pràctica clínica	<p>S'ha de determinar la CK en el seguiment si hi ha clínica o factors de risc de desenvolupar miopatia (FGe &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacients grans, combinacions de fàrmacs, ús de dosis elevades, possibles interaccions):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la CK és entre 5-10 de l'LSN, s'ha de mantenir la vigilància més estreta.</li> <li>• Si la CK és &gt; 10 de l'LSN, cal suspendre el tractament immediatament.</li> </ul>

#### **Resum de l'evidència científica**

La *GPC Osteba* remarca que no cal determinar la CK abans d'iniciar el tractament amb estatines o fibrats en pacients asimptomàtics. En aquells que comencin tractament amb estatines o fibrats, s'ha de provar de determinar els valors de CK a l'inici del tractament en pacients seleccionats, com ara les persones que presenten símptomes musculars inexplicables i que tenen risc de toxicitat muscular alt, com ara la gent gran, amb risc de disfunció hepàtica o davant combinacions farmacològiques potencialment miotòxiques. Si el valor de CK és més elevat que 5 vegades l'LSN, es recomana no iniciar el tractament amb estatines.<sup>1</sup>

Des de la Societat Europea de Cardiologia (ESC), juntament amb la Societat Europea de Ateroesclerosi (EAS), s'aconsella una determinació basal de CK abans d'iniciar un tractament hipolipemiant per identificar els pocs pacients que

tindran contraindicat el tractament. S'ha de determinar la CK dels pacients amb risc de miopatia alt, sobretot gent gran amb comorbiditats i pacients amb símptomes musculars previs o que prenguin medicaments amb possibles interaccions. Si la CK és més elevada que 4 vegades l'LSN, no s'ha d'iniciar el tractament i s'ha de repetir la determinació.<sup>100</sup>

La determinació sistemàtica de CK no té valor predictiu de rabdomiòlisi, ja que la pot augmentar si hi ha dany muscular o excés d'exercici, entre altres causes. No obstant això, s'ha de determinar immediatament en aquells que presentin dolor muscular i debilitat, i el tractament s'ha de suspendre quan els valors siguin 10 vegades superiors a l'LSN. Cal vigilar la miopatia i l'elevació de CK dels pacients en risc, com ara la gent gran, els esportistes, en el cas de tractament concomitant o medicacions múltiples i quan hi hagi una malaltia renal o hepàtica.

La *Guia ACC/AHA* recomana que les CK no s'haurien de mesurar de manera rutinària en tots els pacients que inicien tractament amb estatines. Seria raonable mesurar-lo en pacients amb un increment del risc de patir problemes musculars, com ara en pacients amb història personal o familiar d'intolerància a estatines o malalties musculars o que rebin tractament concomitant amb fàrmacs que n'incrementen el risc. Durant el tractament, és raonable mesurar les CK en pacients amb símptomes musculars com el dolor, la debilitat, la rigidesa, les rampes o la fatiga.<sup>57</sup> Els experts recomanen un treball estructurat per identificar les persones amb clínica rellevant, de manera que es puguin oferir règims terapèutics per abordar-ne satisfactòriament el RCV.<sup>182</sup>

### **Pregunta clínica 6: S'ha de fer de manera sistemàtica un cribratge de diabetis mellitus?**

#### **Resum de recomanacions segons l'evidència científica**

<b>Grau de recomanació</b>	<b>Recomanació</b>
Punt de bona pràctica clínica	És recomanable determinar la glicèmia en dejú i l'HbA1c abans d'iniciar el tractament, i posteriorment de manera anual.

#### **Resum de l'evidència científica**

L'ús d'estatines s'ha associat a un augment del risc de desenvolupar una diabetis (vegeu l'apartat d'efectes adversos a estatines).

Tant la Societat Europea de Cardiologia (ESC), juntament amb la Societat Europea de Ateroesclerosi (EAS), com la National Lipid Association (NLA), com l'American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA), consideren les determinacions regulars de l'HbA1c en les persones amb risc alt de diabetis, com ara la gent gran o pacients amb síndrome metabòlica, obesitat o signes de resistència a la insulina. S'hauria de sol·licitar un nivell basal de glucosa en sang en dejú i una HbA1c, tant a l'inici de l'estudi com després a l'any en pacients de risc.<sup>57,100,308,310,311</sup>

## 12/Criteris de derivació

### Pregunta clínica 1: *Quins pacients s'han de derivar des de l'atenció primària a l'atenció hospitalària?*

#### Resum de recomanacions segons l'evidència científica

Grau de recomanació	Recomanació
Consens	<p>És recomanable fer la derivació a una unitat de lípids o, si no, a l'especialista de segon nivell d'assistència davant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'escassa resposta a un tractament adequat malgrat un bon compliment, un cop descartades les causes secundàries.</li> <li>• La sospita d'hipercolesterolèmia familiar, disbetalipoproteïnèmia, hiperlipèmia familiar combinada o síndromes d'hyperquilomicronèmia per confirmació diagnòstica i tractament.</li> <li>• El control insuficient de la dislipèmia associada a insuficiència renal greu, hepatopatia crònica greu, tractament amb immunosupressors o embaràs.</li> <li>• L'aparició d'efectes adversos o intolerància a múltiples fàrmacs que requereixin una intervenció especialitzada.</li> <li>• La valoració de la indicació del tractament amb un iPCSK9.</li> </ul>

#### Resum de l'evidència científica

El diagnòstic i el tractament de les dislipèmies ha de ser assumit, fonamentalment, pels professionals de medicina de família d'atenció primària. Les unitats de lípids haurien de ser preferentment llocs de recerca en lípids i centres d'assessorament per als professionals d'atenció primària.

Les recomanacions de derivació es fan per consens del grup de revisió, que es basa en les de la *GPC Osteoba 2017*.<sup>1</sup>

## 13/Resum del tractament en prevenció primària i algoritmes de seguiment

### Hipercolesterolèmia i prevenció primària. Indicacions de tractament farmacològic

Recomanació general	Tractament	Dosi
cLDL $\geq$ 130 mg/dl + RC < 10%*	Consell sobre estils de vida i alimentació saludable	
RC $\geq$ 10%	Simvastatina	20-40 mg/d
Circumstància modificant: cal individualitzar i considerar el tractament farmacològic	Tractament	Dosi
1. RC 7-10%** + FR no inclosos a la taula REGICOR (antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç, calci coronari anormal, PCR ultrasensible elevada).		
2. DM + RC < 10% si: albuminúria/proteinúria o DM de més de 8 anys d'evolució o mal control habitual (HbA1c $\geq$ 8,5%), FGe < 45 ml/min /1,73 m <sup>2</sup> o tractament amb insulina o retinopatia diabètica (grau moderat o superior) o dislipèmia aterògena (TG > 200 mg/dl i cHDL < 35 mg/dl ) o ITB < 0,9.	Simvastatina	20-40 mg/d vo
3. RC < 10% + ITB < 0,9 (asimptomàtic) cLDL $\geq$ 190 mg/dl (pacients $\leq$ 75 anys).		

## 4. MRC

RC 7-10% si:

- FGe 45-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> amb QAC 30-299 mg/g
- FGe 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> amb QAC < 30 mg/g

RC &lt; 10% si:

Alt risc:

- FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g
- FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g
- FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 30-299 mg/g

Molt alt risc:

- FGe 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> amb QAC ≥ 300 mg/g
- FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

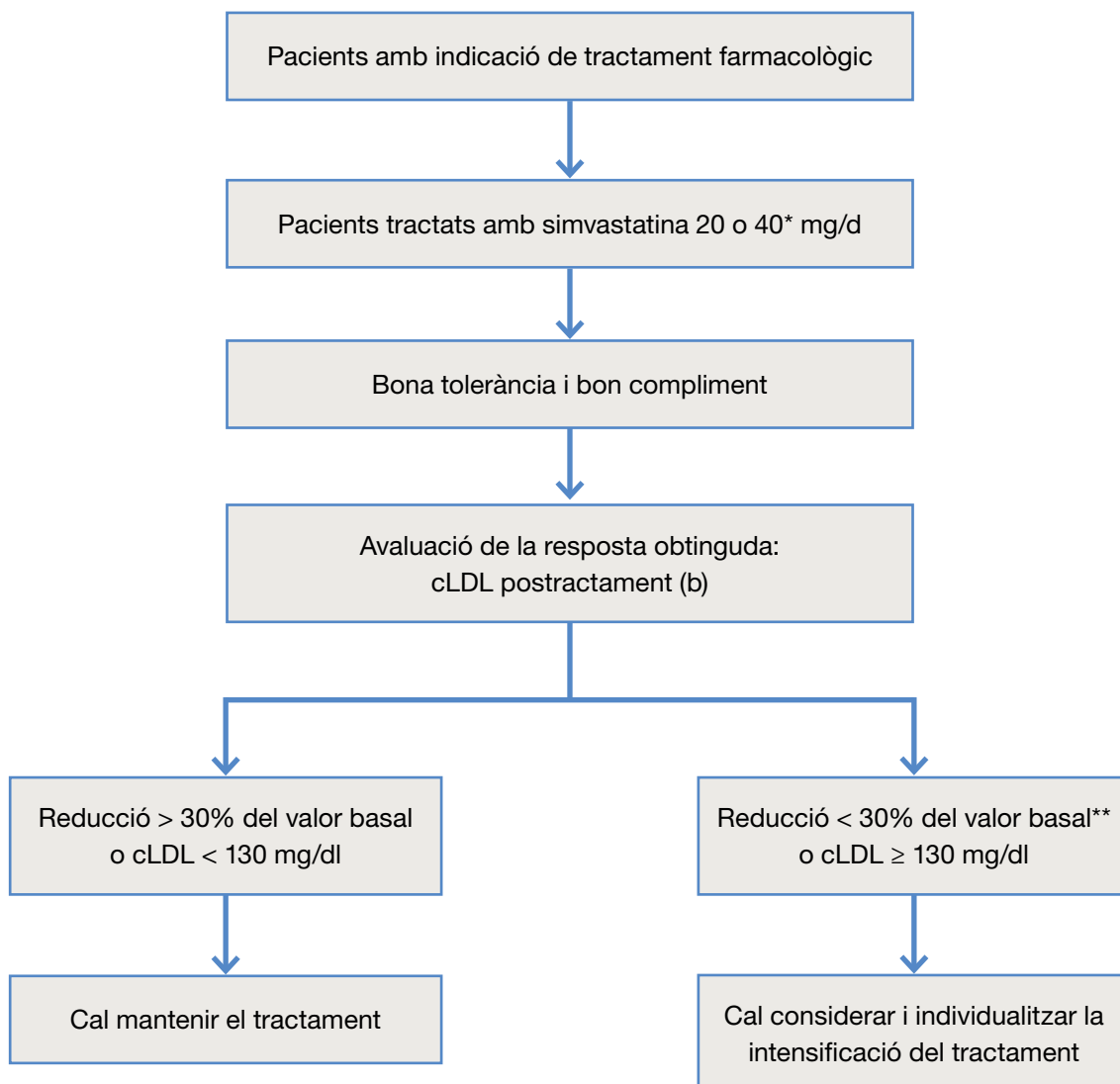
Simvastatina	10-20 mg/d
o	vo
atorvastatina	10-20 mg/d
	vo

\* Segons el risc coronari obtingut a les taules REGICOR, s'ha d'individualitzar l'actuació davant de valors de cLDL entre 100 i 130 mg/dl.

\*\* En pacients més grans de 74 anys d'edat, en els quals no es pot calcular el risc coronari, l'opció d'iniciar tractament amb estatines té una recomanació dèbil a favor (*Guía de Práctica Clínica Osteba*; 2017).



## Prevenció primària. Monitoratge de la resposta terapèutica (s'exclouen els pacients amb HFH)



\* En cas de cLDL molt elevat o presència de FRCV no controlats, etc., si el tractament concomitant amb fàrmacs interacciona amb simvastatina, com ara l'amlodipina, el diltiazem, el verapamil, l'amiodarona i d'altres i es necessiten dosis > 20 mg, s'ha d'avaluar l'atorvastatina 10-20 mg/d.

\*\* Una estratègia centrada en el/la pacient implica l'ús d'estatines en dosis moderades en la majoria dels pacients. Si es vol reduir més el cLDL, cal un enfocament de decisions compartides, tenint en compte que l'evidència és limitada.

# Annexos

## Annex 1. Classificació d'estatines segons la reducció de cLDL esperat

<b>Estatina</b>	<b>Intensitat baixa (disminució &lt; 30%)</b>	<b>Intensitat moderada (entre 30 i 50%)</b>	<b>Intensitat alta (disminució &gt; 50%)</b>
Simvastatina	5-10 mg	20-40 mg	
Atorvastatina	--	10-20 mg	40-80 mg
Pravastatina	10-20 mg	40-80 mg	
Rosuvastatina	--	5-10 mg	20-40 mg
Lovastatina	20 mg	40 mg	
Fluvastatina	20-40 mg	80 mg	
Pitavastatina	1 mg	2-4 mg	

## Annex 2. Fàrmacs hipolipemiants. Principals característiques

Mecanisme d'acció	Posologia	Efecte del menjar	Efectes sobre els lípids			Observacions	
			CT i cLDL	cHDL	cHDL		
Inhibidors de la HMG-COA reductasa (estatines)							
Atorvastatina	Inhibició competitiva de l'HMG-coA reductasa: limita la producció del colesterol endogen i augmenta els receptors d'LDL al fetge	10-80 mg/dia	Cap	↓38-54%	↑5-10%	↓10-33%	Les reduccions en el colesterol i el cLDL varien segons l'estatina i la dosi. Es divideixen en: <ul style="list-style-type: none"><li>• Pautes d'alta intensitat (↓ ≥ 50%)</li><li>• Intensitat moderada (↓30-50%)</li><li>• Baixa intensitat (↓ &lt; 30%)</li></ul>
Fluvastatina		20-80 mg/dia (1 o 2 cops al dia)	Disminueix la velocitat de l'absorció.	↓10-50%	↑5-10%	↓10-33%	
Lovastatina		10-80 mg/dia (1 o 2 cops al dia)	N'augmenta l'absorció.	↓20-48%	↑5-10%	↓10-33%	
Pitavastatina		1-4 mg/dia	En disminueix l'absorció.	↓31-41%	↑5-10%	↓10-33%	
Pravastatina		10-80 mg/dia	En disminueix l'absorció.	↓19-40%	↑5-10%	↓10-33%	
Rosuvastatina		5-40 mg/dia	Cap	↓52-55%	↑5-10%	↓10-33%	
Simvastatina		5-40 mg/dia	Cap	↓28-41%	↑5-10%	↓10-33%	

	Mecanisme d'acció	Posologia	Efecte del menjar	Efectes sobre els lípids			Observacions
				CT i cLDL	cHDL	cHDL	
Fibrats							
Bezafibrat	Activen el PPAR-alfa (transcripció nuclear del factor de peroxisomas que activa la proliferació del receptor alfa) que regula els gens que controlen el metabolisme dels lípids i la glucosa, la inflamació i la funció endotelial	200 mg / 8 hores o 400 mg/dia fórmula retard	Durant o després dels àpats amb 1 got d'aigua	↓5-10%	↑10-15%	↓25-50%	
Fenofibrat		Segons presentacions: 145 mg/dia o 160 mg/dia o 200 mg/dia o 250 mg/dia	Cap, o bé n'augmenta l'absorció (*)	↓5-10%	↑10-15%	↓25-50%	
Gemfibrozil		600 mg / 12 hores o 900 mg/dia	Abans dels àpats, en disminueixen l'absorció.	↓5-10%	↑10-15%	↓25-50%	

Mecanisme d'acció		Posologia	Efecte del menjar	Efectes sobre els lípids			Observacions
				CT i cLDL	cHDL	cHDL	
Resines d'intercanvi iònic i inhibidors de l'absorció de colesterol							
Colestiramina	Frenen/prevenen la reabsorció dels àcids biliars, i afavoreixen la conversió del colesterol en àcids biliars i fan que s'elimini.	4.000-24.000 mg/dia (1 o diversos cops al dia)	Amb un got d'aigua o suc de fruites	↓15-30%	↑11-18%	↑5-10%	Eviteu-lo, si els TG són > 300 mg/dl
Colestipol		5.000-30.000 mg/dia (d'1 a 6 vegades al dia)	Amb els àpats, amb un got d'aigua, suc de fruites o llet	↓15-30%	↑11-18%	↑5-10%	Eviteu-lo, si els TG són > 300 mg/dl
Colesevelam		2.500-3.750 mg (1 o 2 cops al dia)	Amb els àpats, amb un got d'aigua, suc de fruites o llet	↓15-30%	↑11-18%	↑↑5-10%	Eviteu-lo si els TG són > 300 mg/dl
Ezetimiba	Inhibeix l'absorció intestinal del colesterol de la dieta i el biliar (receptor Niemann-Pick C1 like)	10 mg/dia	Cap	↓13-25%	↑3%	↓8%	Aprovat per la hipercolesterolèmia familiar homozigota i la sitosterolèmia

Mecanisme d'acció		Posologia	Efecte del menjar	Efectes sobre els lípids			Observacions
				CT i cLDL	cHDL	cHDL	
Altres fàrmacs							
Àcids grassos omega-3		1.000-2.000 mg/dia (D màx. 4.000 mg/dia)	Prendre amb els aliments, millora la tolerància	↑petit	↑petit	↓25-50%	
Inhibidors de la PCSK9							
Alirocumab	Anticossos monoclonals que s'uneixen a la proproteïna convertasa subtilisina-kexina 9 (inhibidors de la PCSK9), impedeixen la unió als receptors de l'LDL, augmenten els receptors de cLDL al fetge.	75-150 mg cada 2 setmanes o 300 mg cada 4 setmanes s.c.	Cap	↓36-61%	↑5-8%		
Evolocumab		140 mg cada 2 setmanes (o 420 mg cada 4 setmanes s.c)	Cap	↓52-61%	↑5-8%		

- Fluvastatina, lovastatina, pravastatina i simvastatina tenen temps de vida mitjana curts; s'aconsella administrar-les a la nit per aconseguir la màxima reducció del colesterol i el cLDL. Atorvastatina, fluvastatina d'alliberació sostinguda, rosuvastatina i pitavastatina es poden administrar a qualsevol hora del dia.
- Lovastatina i simvastatina són profàrmacs que es transformen al fàrmac actiu. Atorvastatina, lovastatina i simvastatina tenen metabòlits actius.
- Fenofibrat i aliments: cal consultar les fitxes tècniques, ja que hi ha diferències segons la presentació. O bé es considera que el menjar no té influència o bé que n'afavoreix l'absorció.
- Evolocumab: només comercialitzada la presentació per administrar-lo a dosis de 140 mg/2 setmanes per via subcutània.

## Annex 3. Fàrmacs hipolipemiants. Pautes i ajustaments en la insuficiència renal i hepàtica

Metabolització hepàtica i transportadors		Posologia	Efecte del menjar	Excreció renal	Insuficiència renal		Insuficiència hepàtica	Observacions
					Moderada	Greu		
Inhibidors de la HMG-COA reductasa (estatines)								
Atorvastatina	CYP3A4, glicoproteïna P (ABCB1), OATP1B1 i B3, UGT, MDR1 i BCRP	10-80 mg/dia	Cap	< 2% inalterada	No cal ajustar-ho.	No cal ajustar-ho. Inici amb dosis baixes (10 mg/dia) i ajustar-ho.	Precaució (↑16 vegades Cmax i 11 AUC si és la malaltia hepàtica alcohòlica). Contraindicada si malaltia hepàtica activa o ↑ALT/AST.	Cal evitar la ingesta de grans quantitats de suc d'aranja i de llevat d'arròs vermell perquè porta monacolina K (o mevinolina), substància estructuralment idèntica a la lovastatina i que en pot augmentar el risc de toxicitat muscular.
Fluvastatina	CYP2C9 (principal), CYP2C8, CYP2D6 i CYP3A4 (menor), OATP1B1 i B3	20-80 mg/dia (1 o 2 cops al dia)	En disminueix la velocitat de l'absorció.	5%	No cal ajustar-ho.	Inici amb dosis baixes, precaució si és > 40 mg/dia.	Contraindicada si malaltia hepàtica activa o ↑ALT/AST.	
Lovastatina	CYP3A4 (major), glicoproteïna P/ ABCB1, OATP1B1, UGT	10-80 mg/dia (1 o 2 cops al dia)	N'augmenta l'absorció.	10%	No cal ajustar-ho.	No superar els 20 mg/dia.	Contraindicada si malaltia hepàtica activa o ↑ALT/AST.	
Pitavastatina	CYP2C9 i CYP2C8 (menor), glicoproteïna P i UGT1A13, UGT2B7, OATP1B1 i B3	1-4 mg/dia	En disminueix l'absorció.	15%	No cal ajustar-ho.	No superar els 2 mg/dia.	No superar els 2 mg/dia si Child Pugh A o B. Contraindicada si és greu, si malaltia hepàtica activa o ↑ALT/AST. Augment AUC d'1,6 vegades si Child-Pugh A i de 3,9 vegades si Child-Pugh B.	
Pravastatina	CYP3A4 (menor), Glicoproteïna P/ ABCB1, OATP1B1 i B3, UGT	10-80 mg/dia	En disminueix l'absorció.	20%, 8% inalterada	Inici 10 mg/dia i ajustar-ho (↑fins al 100% l'exposició sistèmica).	Inici amb 10 mg/dia i ajustar-ho (↑fins al 100% l'exposició sistèmica).	Inici amb 10 mg/dia i ajustar-ho. Contraindicada si malaltia hepàtica activa o ↑ALT/AST. ↑exposició del 50% si hi ha cirrosi.	

	Metabolització hepàtica i transportadors	Posologia	Efecte del menjar	Excreció renal	Insuficiència renal		Insuficiència hepàtica	Observacions
					Moderada	Greu		
Rosuvastatina	CYP2C9 i CYP3A4 (menor), OATP1B1 i 1B3, BCRP/ABCG2.	5-40 mg/dia	Cap	10% sobretot inalterada	Inici amb 5 mg/dia i no superar els 20 mg/dia.	Contraindicada.	↑exposició si Child Pugh A i B, sense experiència en Child Pugh C. Inici amb 5 mg/dia. Contraindicada si malaltia hepàtica activa o ↑ALT/AST.	
Simvastatina	CYP3A4 (major), CYP3A5, glicoproteïna P, OATP1B1 i 1B3, UGT. És un substrat del BCRP.	5-40 mg/dia	Cap	13%	No cal ajustar-ho.	No superar els 10 mg/dia.	Contraindicada si malaltia hepàtica activa o ↑ALT/AST.	
<b>Fibrats</b>								
Bezafibrat	CYP3A4 (menor).	200 mg/8 hores o 400 mg/dia fórmula retard	Durant o després dels àpats, amb un got d'aigua.	50% inalterat i 20% conjugat (fins a un 95%, segons altres fonts consultades)	Precaució si AclCr és < 60 ml/min, (creatinina > 1,5 mg/100 ml). 200 mg/12 hores si l'FGe és entre 40 i 60 ml/min/1,73 m² 200 mg/24-48 hores si l'FGe és entre 30 i 40 ml/min/1,73 m² .	Contraindicat si l'FGe és < 30 ml/min/1,73 m², diàlisi o síndrome nefròtica. Fórmula de retard contraindicada també si l'FGe és < 60 ml/min/1,73 m².	Contraindicat si malaltia hepàtica activa o en alteracions de la bufeta del fel.	
Fenofibrat	Hidrolitzat per les esterases hepàtiques, CYP2C9 (menor).	Segons presentacions: 145 mg/dia o 160 mg/dia o 200 mg/dia o 250 mg/dia	Cap o bé augmenta l'absorció.(*)	90%, 60% en forma de metabòlits	Cal usar les dosis més baixes possibles (145 mg/dia).	Contraindicat en la IR greu i en cas de diàlisi	No es recomana per absència d'informació.	



	Metabolització hepàtica i transportadors	Posologia	Efecte del menjar	Excreció renal	Insuficiència renal		Insuficiència hepàtica	Observacions
					Moderada	Greu		
Gemfibrozil	Metabolisme hepàtic per oxidació, CYP3A4 (menor) i altres enzims (no es coneix bé).	600 mg/12 hores o 900 mg/dia	Abans dels àpats, en disminueixen l'absorció.	70% (< 6% inalterat, 64% conjugat)	No superar 900 mg/dia.	Contraindicat	Contraindicat	
<b>Resines d'intercanvi iònic i inhibidors de l'absorció de colesterol</b>								
Colestiramina	No s'absorbeix, no es metabolitza.	4.000-24.000 mg/dia (1 o diversos cops al dia)	Amb un got d'aigua o un suc de fruites	No s'absorbeix, 0%	Sense restriccions	Sense restriccions	Sense restriccions	La tolerabilitat digestiva en limita l'ús. Poden interferir amb l'absorció d'altres fàrmacs, i cal espaiar-ne l'administració.
Colestipol	No s'absorbeix, no es metabolitza.	5.000-30.000 mg/dia (d'1 a 6 vegades al dia)	Amb els àpats, amb un got d'aigua, un suc de fruites o llet	No s'absorbeix, 0%.	Sense restriccions	Sense restriccions	Sense restriccions	
Colesevelam	No s'absorbeix, no es metabolitza.	2.500-3.750 mg/1 o 2 cops al dia	Amb els àpats, amb un got d'aigua, un suc de fruites o llet	No s'absorbeix, 0%.	Sense restriccions	Sense restriccions	Sense restriccions	
Ezetimiba	Metabolisme per glucuronoconjugació, OATP1B1 i 1B3.	10 mg/dia	Cap	11%, 9% com a metabòlit	No cal ajustar-ho.	No cal ajustar-ho.	Contraindicada si la M hepàtica és activa o ↑ALT/AST. No es recomana si Child-Pugh B o C.	

	Metabolització hepàtica i transportadors	Posologia	Efecte del menjar	Excreció renal	Insuficiència renal		Insuficiència hepàtica	Observacions
					Moderada	Greu		
Altres fàrmacs								
Àcids grassos omega-3	Metabolisme hepàtic, a la membrana cel·lular o per oxidació.	1.000-2.000 mg/dia (Dosi màx. 4.000 mg/dia)	Prendre'l amb els aliments, en millora la tolerància	No	Sense informació	Sense informació	Sense informació (cal monitorar-lo)	
Inhibidors de la PCSK9								
Alirocumab	No hi ha estudis específics de metabolisme. Previsible degradació a pèptids petits en ser una proteïna	75-150 mg cada 2 setmanes o 300 mg cada 4 setmanes s.c.	Cap	No se'n coneix l'eliminació renal.	No cal ajustar-ho.	No cal ajustar-ho.	No cal ajustar-ho.	Administració subcutània (s. c.)
Evolocumab	No hi ha estudis específics de metabolisme. Previsible degradació a pèptids petits en ser una proteïna	140 mg cada 2 setmanes (o 420 mg cada 4 setmanes s.c)	Cap	No se'n coneix l'eliminació renal.	No cal ajustar-ho.	No cal ajustar-ho.	No cal ajustar-ho.	Administració subcutània (s. c.)

- Fluvastatina, lovastatina, pravastatina i simvastatina tenen temps de vida mitjana curts; s'aconsella administrar-les a la nit per aconseguir la màxima reducció del colesterol i el cLDL. Atorvastatina, fluvastatina d'alliberació sostinguda, rosuvastatina i pitavastatina es poden administrar a qualsevol hora del dia.
- Lovastatina i simvastatina són profàrmacs que es transformen al fàrmac actiu. Atorvastatina, lovastatina i simvastatina tenen metabòlits actius.
- CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8: enzims hepàtics del complex P450 oxidasa.
- OATPB1. Polipèptid transportador d'anions orgànics.
- Glicoproteïna-P: glicoproteïna permeable.
- MDR1. Proteïna de resistència a múltiples fàrmacs.
- BCRP. Proteïna de resistència al càncer de mama.
- UGT. UDP-glucuronosiltransferasa.
- Fenofibrat i aliments: cal consultar les fitxes tècniques, ja que hi ha diferències segons la presentació. O bé es considera que el menjar no té influència o bé que n'afavoreix l'absorció.

## Annex 4. Interaccions farmacològiques.

### Taula orientativa

Fàrmac	Estatina	Recomanació
Àcid fusídic	Atorvastatina Fluvastatina	No s'ha d'administrar concomitantment ni els 7 dies posteriors a l'ús d'àcid fusídic.
Amiodarona	Lovastatina Simvastatina	No superar els 40 mg/dia. No superar els 20 mg/dia.
Amlodipina Ranolazina	Lovastatina Simvastatina	No superar els 20 mg/dia. No superar els 20 mg/dia.
<i>Anticoagulants orals:</i> Cumarínics	Atorvastatina, fluvastatina lovastatina, rosuvastatina, simvastatina Tots els fibrats Ezetimiba	Potencien els efectes dels cumarínics. Cal monitorar l'INR. Pravastatina d'elecció.
Dabigatran	<b>Lovastatina</b>	<b>Evitar (potencia l'efecte anticoagulant).</b>
<i>Antiagregants:</i> Clopidogrel	Rosuvastatina	Iniciar l'estatina amb dosis baixes i monitorar-les.
Ticagrelor	Atorvastatina	Inici en dosis baixes i monitorant.
	Lovastatina Simvastatina	No superar els 40 mg/dia. No superar els 40 mg/dia.
<i>Antidiabètics:</i> Glibenclàmida Rosiglitazona	Tots els fibrats Gemfibrozil	Es recomana monitorar els nivells de glicèmia (augment de l'acció hipoglucemiant).
Repaglinida	<b>Gemfibrozil</b>	<b>Combinació contraindicada (risc de miopatia).</b>
<i>Antiepilèptics:</i> Estiripentol	Atorvastatina	Cal evitar l'augment de risc de miotoxicitat i, si no es pot, emprar les dosis més baixes possibles i monitorar-les amb RAM musculars.

Fàrmac	Estatina	Recomanació
<i>Antiretrovirals VIH:</i>		
1. Inhibidors de la proteasa (ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir, saquinavir, fosamprenavir i associacions)	Lovastatina, simvastatina Resta d'estatines	Combinació contraindicada.  Les recomanacions canvien segons l'antiretroviral i l'estatina emprada (cal consultar les fitxes tècniques, interaccionar amb totes les estatines, i iniciar a dosis baixes i monitorar).
2. Efavirenz	Atorvastatina	Acceleració del metabolisme amb atorvastatina i disminució dels efectes hipolipemiants.
3. Cobicistat	Simvastatina	Combinació contraindicada.
<i>Antiretrovirals virus hepatitis C:</i>		
Glecaprevir/pibrentasvir	Atorvastatina	Combinació contraindicada.
Elbasvir/grazoprevir	Atorvastatina Simvastatina	No superar els 20 mg/dia. No superar els 20 mg/dia.
Boceprevir (B) i Telaprevir (T)	Atorvastatina Simvastatina	No superar els 20 mg/dia. Combinació contraindicada.
Ledispavir/sofosbuvir	Rosuvastatina	Combinació contraindicada.
Dasabuvir	Resta d'estatines Gemfibrozil	Cal monitorar i usar-lo amb precaució. Combinació contraindicada.
Bexarotè	Gemfibrozil	Combinació contraindicada.
Colquicina	Totes les estatines Gemfibrozil	Cal monitorar per risc de miotoxicitat.
<i>Immunosupressors:</i>		
Ciclosporina	Atorvastatina Fenofibrat Ezetimiba	No superar els 10 mg/dia, evitant la combinació. Risc de deteriorament de la funció renal.
Tacrolimús Everolimús Sirolimús	Fluvastatina Pravastatina Lovastatina, pitavastatina, simvastatina, rosuvastatina	No superar els 40 mg/dia. No superar els 40 mg/dia. Contraindicada la combinació, tot i que algunes fitxes tècniques permeten fins a 5 mg/dia de rosuvastatina i 20 mg/dia de lovastatina*

Fàrmac	Estatina	Recomanació
Diltiazem-D	Atorvastatina	Cal monitorar a l'inici o després de l'ajustament de la dosi de diltiazem.
Verapamil-V	Lovastatina	No superar els 20 mg/dia D i 20-40 mg/dia V.
	Simvastatina	No superar els 10-20 mg/dia (les recomanacions varien segons les fonts consultades).**
Digoxina	Atorvastatina	Cal monitorar la digoxina.
Dronedarona	Lovastatina Simvastatina	No superar els 10 mg/dia de simvastatina i els 10-40 mg/dia, segons els autors, per lovastatina.
Ezetimiba	Atorvastatina Rosuvastatina	Cal monitorar i ajustar la pauta, ja que augmenta el risc de toxicitat muscular.
Gemfibrozil	Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina	Preferible canvi a fenofibrat. No estan contraindicades. Es poden utilitzar a les dosis més baixes possibles. No superar els 20 mg/dia.
Altres fibrats	Lovastatina, pravastatina, simvastatina	<b>Combinació contraindicada.</b> <b>Combinació contraindicada.</b> <b>Combinació contraindicada.***</b>
	Totes les estatines	Cal monitorar els riscos de miotoxicitat. No superar els 10 mg de simvastatina.
Resines	Estatines Fibrats Ezetimiba	Cal espaiar-ne l'administració per evitar interferència en l'absorció.
Selexipag	Gemfibrozil	<b>Combinació contraindicada.</b>
Herba de Sant Joan	Atorvastatina	Acceleració del metabolisme amb atorvastatina i disminució d'efectes hipolipemiants.

<b>Fàrmac</b>	<b>Estatina</b>	<b>Recomanació</b>
<i>Macròlids i similars:</i> eritromicina-E, claritromicina-C, telitromicina-T	Atorvastatina  Pravastatina Pitavastatina Lovastatina, simvastatina	No superar els 20 mg/dia amb C i, si cal, es monitora. No superar els 40 mg/dia amb C. <b>Combinació contraindicada (E).</b> <b>Combinació contraindicada (E, C, T).</b> <b>Combinació contraindicada (E, C, T).</b>
<i>Antifúngics sistèmics:</i> fluconazole-F, itraconazole-I, posaconazol-P, voriconazole-V	Atorvastatina Fluvastatina  Lovastatina, simvastatina	No superar els 20-40 mg/dia amb I. No superar els 20 mg/dia amb F.  <b>Combinacions contraindicades.</b>
Danazol	Lovastatina Simvastatina	No superar els 20 mg/dia. <b>Combinació contraindicada.</b>
Rifampicina	Atorvastatina  Pitavastatina Simvastatina	S'han d'administrar simultàniament i no donar-les una després de l'altra per evitar una disminució d'efectes hipolipemiants. No superar els 2 mg/dia. Cal monitorar i ajustar la pauta de simvastatina per una possible disminució d'efecte hipolipemiant (inducció al metabolisme).
Suc d'aranja (pomelo)	Atorvastatina  Lovastatina Simvastatina	No se'n recomana l'ús en grans quantitats. <b>Cal evitar-ne el consum concomitant.</b> <b>Cal evitar-ne el consum concomitant.</b>

\* En la publicació de Wiggins et al. consideren com a opcions pitjors les combinacions d'immunosupressors amb lovastatina, pitavastatina i simvastatina, mentre que les combinacions amb les altres estatines indiquen que es poden utilitzar.

\*\* Algunes fonts bibliogràfiques permeten fins a 40 mg de simvastatina amb verapamil i hi ha variacions en les recomanacions, segons fonts consultades.

\*\*\* Tot i que les fitxes tècniques no recullen la combinació de pravastatina i gemfibrozil com a contraindicada, moltes guies i documents de consens així ho indiquen (d'entre els quals, la revisió de Wiggins et al.).

## Annex 5. Contraindicacions i precaucions dels fàrmacs hipolemiants

ESTATINES	Contraindicacions	Precaucions
Atorvastatina (A)	· Hipersensibilitat al principi actiu o excipients (totes)	Alteracions hepàtiques:
Fluvastatina (F)	· Malaltia hepàtica activa o elevacions injustificades persistents de transaminases (> 3 vegades l'LSN) (totes)	l'elevació de transaminases (> 3 vegades l'LSN).
Lovastatina (L)	· Embaràs, lactància i dones en edat fèrtil que no utilitzin mètodes contraceptius adequats (totes)	En totes les situacions que predisposin a augment de risc de miotoxicitat.
Pitavastatina (PI)	· No se n'ha d'administrar amb àcid fusídic (totes)	
Pravastatina (PR)	· Tractats amb antivirals contra l'hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir (A i S)	Vegeu l'apartat contraindicacions/intolerància i l'apartat de seguiment.
Rosuvastatina (R)	· Inhibidors potents del CYP3A4 (excepte F): itraconazole, posaconazole, voriconazole, inhibidors proteasa VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina, (L, S). Amb PI, contraindicada eritromicina	
Simvastatina (S)	· Gemfibrozil (L, PR, S)	
	· Ciclosporina (L, PI, R, S)	
	· Danazol (S)	
	· Cobicistat (S), boceprevir (S), telaprevir (S)	
	· FGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (R)	
	· Rosuvastatina. No arribar a 40 mg/dia si: FGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , hipotiroidisme, antecedents personals o familiars de malalties musculars, toxicitat muscular per estatines o fibrats, alcoholisme, pacients d'origen asiàtic i tots els fibrats	

ALTRES	Contraindicacions	Precaucions
Fibrats	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Malaltia hepàtica activa o elevacions injustificades persistents de transaminases (&gt; 3 vegades l'LSN)</li> <li>· FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>· Malalties de la vesícula biliar o vies biliars, incloent la litiasi biliar.</li> <li>· Antecedents de fototoxicitat per fibrats</li> <li>· Gemfibrozil: repaglinida, simvastatina, lovastatina, pravastatina, dasabuvir i selexipag</li> <li>· Hipersensibilitat al principi actiu o excipients</li> </ul>	<p>Alteracions hepàtiques: l'elevació de transaminases (&gt; 3 vegades l'LSN)</p> <p>En totes les situacions que predisposin a augment de risc de miotoxicitat.</p>
Ezetimiba	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hipersensibilitat al principi actiu o excipients</li> <li>· Les mateixes contraindicacions que les estatines quan s'associa a aquestes</li> </ul>	



# Bibliografia

1. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. *Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Osteba; 2017. [Internet]. Guías de Práctica Clínica en el SNS. [citad l'1 de juliol de 2020]. Disponible a: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_567\\_Lipidos\\_Osteba\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf)
2. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC, Lopes RD. Levels of evidence supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019; 321(11):1069-80.
3. Davies, N. M.; Holmes, M. V.; Davey Smith, G. Reading Mendelian randomisation studies: A guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018; 362:601.
4. Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional. Estudio DARIOS. *Rev. Esp. Cardiol*. 2011; 64(4):295-304.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, [et al.]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253:281-344.
6. Karalis DG. A review of clinical practice guidelines for the management of hypertriglyceridemia: a focus on high dose omega-3 fatty acids. *Adv Ther*. 2017; 34(2):300-23.
7. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin Chim Acta*. 2016; 454:143-85.
8. Insull W Jr. The Pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009; 122(1 Suppl.):S3-14.
9. Steinberger J, Daniels SR, Hagberg N, Isasi CR, Kelly AS, Lloyd-Jones D, et al. Cardiovascular health promotion in children: challenges and opportunities for 2020 and beyond: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134(12):e236-55.
10. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, John Chapman M, Ginsberg HN, Cuchel M et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36:2425-37.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth

- Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016; 252:207-74.
12. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martín Rioboó E, Lobos-Bejarano JM, Álvarez Villar F, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPS 2016. Aten Primaria. 2016; 48:4-26.
  13. Zamora A, Masana L, Comas-Cufí M, Vila À, Plana N, García-Gil M, et al. Familial hypercholesterolemia in a European Mediterranean population—Prevalence and clinical data from 2.5 million primary care patients. J Clin Lipidol. 2017; 11(4):1013-22.
  14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129(25 suppl 2):S1-45.
  15. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(8):655-66.
  16. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2004; 173(1):55-68.
  17. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation. 1991; 83(1):356-62.
  18. Marrugat J, d'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Heal. 2003; 57(8):634-8.
  19. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. Eur Heart J. 2003; 24(11):987-1003.
  20. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. J Epidemiol Community Health. 2007; 61(1):40-7.
  21. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. Rev Española Cardiol (English Ed). 2011; 64(5):385-94.
  22. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012; 308(8):788-95.
  23. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009; 151(7):496-507.

24. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(14):1310-20.
25. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011; 124(18):2020-45.
26. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009; 38(3):305-11.
27. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The Peripheral Arterial disease study (PERART/ARTPER): Prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health.* 2010; 10(1):38.
28. Alzamora MT, Forés R, Pera G, Torán P, Heras A, Sorribes M, et al. Ankle-brachial index and the incidence of cardiovascular events in the Mediterranean low cardiovascular risk population ARTPER cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013; 13:119.
29. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300(2):197-208.
30. Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: A risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis.* 2011; 214(2):474-9.
31. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for prevention of cardiovascular events in a low-risk population with low ankle brachial index. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(6):630-40.
32. Cainzos-Achirica M, Fedeli U, Sattar N, Agyemang C, Jenum AK, McEvoy JW, et al. Epidemiology, risk factors, and opportunities for prevention of cardiovascular disease in individuals of South Asian ethnicity living in Europe. *Atherosclerosis.* 2019; 286:105-13.
33. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 129 (25 Suppl. 1): S49-73.
34. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33(13):1635-701.
35. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012; 380 (9841):581-90.

36. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. [CG181] [Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
37. Garcia-Gil M, Comas-Cufí M, Blanch J, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabratos L, et al. Effectiveness of statins as primary prevention in people with different cardiovascular risk: a population-based cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 104(4):719-32.
38. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2016; 32(11):1263-82.
39. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, Depalma SM, et al. 2016 ACC Expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(1):92-125.
40. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 316(19):1997-2007.
41. Guía terapéutica en Atención Primaria, basada en la Selección Razonada de Medicamentos. semFYC. 6a. ed. 2016.
42. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease (SIGN 149) [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2017 [citat el 2 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease>
43. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr. Pract.* 2017; 23(Suppl 2):1-87.
44. Pignone M. Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in primary prevention of cardiovascular disease. In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate Waltham, MA. 2018.
45. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart.* 2014; 100 (Suppl. 2): ii1-67.
46. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 - Executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(5):473-88.
47. Downs JR, O'Malley PG. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: Synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2015; 163(4):291-7.
48. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care.* 2015; 38(January): S1-2.

49. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MÁ, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. Hipertens y Riesgo Vasc. 2015; 27(1):36-44.
50. Hipercolesterolèmia i risc coronari. Guia breu. [Internet]. Institut Català de la Salut. 2017. Disponible a: [http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia\\_breu\\_colesterol2017.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/Guia_breu_colesterol2017.pdf)
51. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, John Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37(39):2999-3058.
52. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016; 37(29):2315-81.
53. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Glob Cardiol Sci Pract. 2016; (4): e201635.
54. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen E, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360(9346):1623-30.
55. Pedragosa A, Merino J, Aranda JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, et al. Perfil clínico de los pacientes con hipertrigliceridemia muy severa del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin. e Investig. en Arterioscler. 2013; 25(1):8-15.
56. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016; 316(12):1289-97.
57. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(25 Pt B):2889-934.
58. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2014; (9): CD006870.

59. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5):453-63.
60. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD000123.
61. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (3):CD002091.
62. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015; 116(9):1509-26.
63. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik J M, Criqui M H, Dolan MC et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA.* 2001; 286(13):1599-606.
64. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall study. *Circulation.* 1990; 82(6):1925-31.
65. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366(9493):1267-78.
66. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376:1670-81.
67. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015; 385(9976):1397-405.
68. McPherson K. Concerns about the latest NICE draft guidance on statins. *BMJ.* 2014; 349: g4130.
69. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and risk of cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(5):485-94.
70. Mills EJ, O' Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: A meta-analysis of > 40 000 patients. *Eur Heart J.* 2011; 32(11):1409-15.
71. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: A comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2007; 93(8):914-21.
72. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: A meta-analysis of randomized trials. *CMAJ.* 2008; 178(5):576-84.
73. High dose versus standard dose statins in stable coronary heart disease (87) [Internet]. Vol. 87, Vancouver (Canada): Therapeutics Initiative. 2012. Disponible a: <https://www.ti.ubc.ca/2013/01/02/high-dose-versus-standard-dose-statins-in-stable-coronary-heart-disease/>.



74. Martin SS, Abd TT, Jones SR, Michos ED, Blumenthal RS, Blaha MJ. 2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: What was done well and what could be done better. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(24):2674-8.
75. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets an open letter to the adult treatment panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(1):2-5.
76. Ben-Yehuda O, DeMaria AN. LDL-Cholesterol targets after the ACC/AHA 2013 Guidelines. Evidence that lower is better? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(5):495-7.
77. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: Nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015; 36(19):1163-70.
78. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372(19):1791-800.
79. Andrés E, Cordero A, Magán P, Alegría E, León M, Luengo E, et al. Mortalidad a largo plazo y reingreso hospitalario tras infarto agudo de miocardio: un estudio de seguimiento de ocho años. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(5):414-20.
80. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2):119-77.
81. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3):267-315.
82. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (6):CD006870.
83. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2014; 130(25):e344-426.
84. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013; 127(4): e362-e425.
85. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1495-504.
86. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *J Am Med Assoc*. 2004; 292(11):1307-16.

87. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2011; 152(1):56-60.
88. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Henneric M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355(6):549-59.
89. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004; 363(9411):757-67.
90. Álvarez-Sabín J, Huertas R, Quintana M, Rubiera M, Delgado P, Ribó M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2007; 38(3):1076-8.
91. Cimino M, Gelosa P, Gianella A, Nobili E, Tremoli E, Sironi L. Statins: Multiple mechanisms of action in the ischemic brain. *Neuroscientist.* 2007; 13(3):208-13.
92. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FAST-ER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(11):961-9.
93. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (8): CD007551.
94. Chróínín DN, Callaly EL, Duggan J, Merwick Á, Hannon N, Sheehan Q, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: The North Dublin population stroke study. *Stroke.* 2011; 42(4):1021-9.
95. Heo JH, Song D, Nam HS, Kim EY, Kim YD, Lee KY, et al. Effect and safety of rosuvastatin in acute ischemic stroke. *J Stroke.* 2016; 18(1):87-95.
96. Montaner J, Bustamante A, García-Matas S, Martínez-Zabaleta M, Jiménez C, De La Torre J, et al. Combination of thrombolysis and statins in acute stroke is safe: Results of the STARS randomized trial (Stroke Treatment With Acute Reperfusion and Simvastatin). *Stroke.* 2016; 47(11):2870-3.
97. Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T, et al. Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT trial (administration of statin on acute ischemic stroke patient). *Stroke.* 2017; 48(11):3057-63.
98. Ní Chróínín D, Asplund K, Åsberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Díez-Tejedor E, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Stroke.* 2013; 44(2):448-56.
99. San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia de Madinabeitia J et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular [Internet]. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz; 2008. Disponible a: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_433\\_Lipidos\\_compl\\_cast.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_433_Lipidos_compl_cast.pdf)



100. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias. Desarrollada con la colaboración especial de la European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Rev Española Cardiol.* 2017; 70(2):115.e1-e64.
101. Pérez-Jiménez F, Pascual V, Meco JF, Pérez Martínez P, Delgado Lista J, Domenech M, et al. Documento de recomendaciones de la SEA 2018. El estilo de vida en la prevención cardiovascular. *Clínica e Investig. en Arterioscler.* 2018; 30(6):280-310.
102. Mente A, De Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009; 169(7):659-69.
103. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(5):1189-96.
104. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368(14):1279-90.
105. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Nutr.* 2016; 35(8):704-16.
106. Díez-Espino J, Buil-Cosiales P, Basterra-Gortari FJ, Toledo E, Salas-Salvadó J, Corella D, et al. Egg consumption and cardiovascular disease according to diabetic status: The PREDIMED study. *Clin Nutr.* 2017; 36(4):1015-21.
107. Yuan S, Li X, Jin Y, Lu J. Chocolate consumption and risk of coronary heart disease, stroke, and diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Nutrients.* 2017; 9(7):688.
108. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, Van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation.* 2014; 129(6):643-59.
109. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, Dossus L, Dartois L, Fagherazzi G, et al. Coffee drinking and mortality in 10 European countries: a multinational cohort study. *Ann Behav Med.* 2017; 167(4):236-47.
110. Park SY, Freedman ND, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Setiawan VW. Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality among nonwhite populations. *Ann Intern Med.* 2017; 167(4):228-35.
111. Zhang C, Qin YY, Wei X, Yu FF, Zhou YH, He J. Tea consumption and risk of cardiovascular outcomes and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30(2):103-13.
112. Zheng H, Orsini N, Amin J, Wolk A, Nguyen VTT, Ehrlich F. Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: Meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2009; 24(4):181-92.

113. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15(3):247-57.
114. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011; 124(7):789-95.
115. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Actividad física para la salud y reducción del sedentarismo. Recomendaciones para la población. Estrategia de promoción de la salud y prevención en el SNS [Internet]. Madrid; 2015 [citad el 2 de juliol de 2020]. Disponible a: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/Recomendaciones\\_ActivFisica\\_para\\_la\\_Salud.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/Recomendaciones_ActivFisica_para_la_Salud.pdf)
116. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. 2010; 171(6):633-44.
117. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, De Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: A meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26(11):833-50.
118. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010; 10:258.
119. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol Consumption and Mortality in Patients With Cardiovascular Disease. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13):1339-47.
120. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012; 107(7):1246-60.
121. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342:d671.
122. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: A meta-analysis. *Prev Med*. 2003; 37(4):283-90.
123. Simonsen MK, Hundrup YA, Obel EB, Grønbæk M, Heitmann BL. Intentional weight loss and mortality among initially healthy men and women. *Nutr Rev*. 2008; 66(7):375-86.
124. Pérez Morales E, Jiménez Cruz A, Bacardí Gascón M. Efecto de la pérdida de peso sobre la mortalidad: revisión sistemática de 2000 a 2009. *Nutr Hosp*. 2010; 25(5):718-24.
125. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev*. 2009; 22(1):93-108.
126. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373(9669):1083-96.

127. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9(88).
128. Emerging Risk Factors Collaboration; Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011; 377(9771):1085-95.
129. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(1):71-82.
130. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Navarro Pérez J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2014;46(Suppl.4):3-15
131. Ros E, López-Miranda J, Picó C, Rubio MÁ, Babio N, Sala-Vila A, et al. Consenso sobre las grasas y aceites en la alimentación de la población española adulta; postura de la Federación Española de Sociedades de Alimentación, Nutrición y Dietética (FESNAD). *Nutr Hosp*. 2015; 32(2):435-77.
132. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. [Internet]. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2010 [citat el 6 de juliol de 2020]. p. 166. Disponible a: [https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids\\_humannutrition/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/fatsandfattyacids_humannutrition/en/)
133. Moreiras O, Carbajal A CL. Tablas de Composición de Alimentos. 2a ed. Madrid: Pirámide; 2009.
134. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(3):225-34.
135. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacol-in levels in commercial red yeast rice products: Buyer beware! *Arch Intern Med*. 2010; 170(19):1722-7.
136. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, et al. Effect of Xuezhikang, an Extract From Red Yeast Chinese Rice, on Coronary Events in a Chinese Population With Previous Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 101(12):1689-93.
137. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*. 2015; 161:69-81.
138. Neville LM, O'Hara B, Milat AJ. Computer-tailored dietary behaviour change interventions: A systematic review. *Health Educ Res*. 2009; 24(4):699-720.
139. Neville LM, O'hara B, Milat A. Computer-tailored physical activity behavior change interventions targeting adults: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2009; 6(30).

140. Webb TL, Joseph J, Yardley L, Michie S. Using the Internet to promote health behavior change: A systematic review and meta-analysis of the impact of theoretical basis, use of behavior change techniques, and mode of delivery on efficacy. *J Med Internet Res*. 2010; 12(1):e4.
141. Sweet SN, Fortier MS. Improving physical activity and dietary behaviours with single or multiple health behaviour interventions? A synthesis of meta-analyses and reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2010; 7(4):1720-43.
142. Van Achterberg T, Huisman-De Waal GG, Ketelaar NA, Oostendorp RA, Jacobs JE, Wollersheim HC. How to promote healthy behaviours in patients? An overview of evidence for behaviour change techniques. *Health Promot Int*. 2011; 26(2):148-62.
143. Desroches S, Lapointe A, Ratté S, Gravel K, Légaré F, Turcotte S. Interventions to enhance adherence to dietary advice for preventing and managing chronic diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (2):CD008722.
144. Lin JS, O'Connor E, Whitlock EP, Beil TL, Zuber SP, Perdue LA, et al. Behavioral counseling to promote physical activity and a healthful diet to prevent cardiovascular disease in adults: update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
145. Lin JS, O'Connor E, Whitlock EP, Beil TL. Behavioral counseling to promote physical activity and a healthful diet to prevent cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2010; 153(11):736-50.
146. Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk results from the PREMIER trial. *Circulation*. 2009; 119(15):2026-31.
147. Dobbins M, DeCorby K, Robeson P, Husson H, Tirilis D. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6-18. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD007651.
148. Jepson RG, Harris FM, Platt S, Tannahill C. The effectiveness of interventions to change six health behaviours: A review of reviews. *BMC Public Health*. 2010; 10(538).
149. Estrategias útiles para la promoción de estilos de vida saludables en atención primaria de salud (D-08-07) [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. 2008 [citad el 2 de juliol de 2020]. Disponible a: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008\\_osteba\\_publicacion/es\\_def/adjuntos/D\\_08\\_07\\_estilos\\_vida.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2008_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/D_08_07_estilos_vida.pdf).
150. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción [Internet]. Ginebra (Suiza): Organizació Mundial de la Salut (OMS). 2004. Disponible a: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/WHO-Adherence-Long-Term-Therapies-Spa-2003.pdf>.
151. Schröder H, Benitez Arciniega A, Soler C, Covas MI, Baena-Díez JM, Marrugat J. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public Health Nutr*. 2012; 15(4):618-26.
152. Puig Ribera A, Peña Chimenis Ò, Romaguera Bosch M, Duran Bellido E, Heras Tebar A, Solà Gonfaus M, et al. Cómo identificar la inactividad física en atención primaria: validación de las versiones catalana y española de 2 cuestionarios breves. *Aten Primaria*. 2012; 44(8):485-93.

153. Puig-Ribera A, Martín-Cantera C, Puigdomenech E, Real J, Romaguera M, Magdalena-Belio JF, et al. Screening physical activity in family practice: validity of the Spanish version of a brief physical activity questionnaire. *PLoS One*. 2015; 10(9):e0136870.
154. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24(1):67-74.
155. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease - Executive Summary. *Endocr Pract*. 2017; 23(4):479-97.
156. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25):E1046-81.
157. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018; 39(14):1172-80.
158. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25):E1082-143.
159. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of west of Scotland coronary prevention study. *Circulation*. 2016; 133(11):1073-80.
160. Hague WE, Simes J, Kirby A, Keech AC, White HD, Hunt D, et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in patients with coronary heart disease: sixteen years of follow-up of the LIPID study. *Circulation*. 2016; 133(19):1851-60.
161. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378(9808):2013-20.
162. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018; 392(10153):1127-37.
163. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(21):2021-31.
164. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation*. 2018; 137(19):1997-2009.

165. Algharably EAH, Filler I, Rosenfeld S, Grabowski K, Kreutz R. Statin intolerance – a question of definition. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(1):55-63.
166. Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 Update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 SUPPL):S72-81.
167. Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus Update. *Can J Cardiol.* 2013; 29(12):1553-68.
168. Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia. [TA385] [Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2016 [citat el 3 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385>.
169. Drozda JP, Ferguson TB, Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, et al. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(5):558-87.
170. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2015; 132(8):691-718.
171. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(14):1785-822.
172. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2017; 7(1):238.
173. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016; 22(6):641-53.
174. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(6):758-69.
175. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts GF, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(9):e003421.
176. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: The GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(23):2541-8.



177. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(15):1580-90.
178. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador para profesionales sanitarios. Fitxes tècniques. [Internet]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
179. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26(3):207-15.
180. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update 2016. *Can J Cardiol*. 2016; 32(7):S35-65.
181. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(9):1099-109.
182. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015; 36:1012-22.
183. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *J Am Med Assoc*. 2007; 298(7):786-98.
184. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group; Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(13):1217-27.
185. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9):2969-89.
186. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med*. (1987); 317(20):1237-45.
187. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999; 341(6):410-8.
188. Arbel Y, Klempfner R, Erez A, Goldenberg I, Benzekry S, Shlomo N, et al. Bezafibrate for the treatment of dyslipidemia in patients with coronary artery disease: 20-year mortality follow-up of the BIP randomized control trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15(1):11.
189. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365(24):2255-67.
190. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2014; 371(3):203-12.

191. Chamberlain JJ, Johnson EL, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Peterson L. Cardiovascular Disease and Risk Management: Review of the American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Ann Intern Med.* 2018; 168(9):640-50.
192. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions with Statins and Select Agents Used in Patients with Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 134(21):e468-95.
193. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 140(12):E673-91.
194. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management management [CG68] [Internet]. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019 [citat el 4 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68>.
195. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008; 359(13):1343-56.
196. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010; 160(5):785-94.
197. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25):2387-97.
198. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1713-22.
199. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379(22):2097-107.
200. Acord de la CFT-SISCAT del CatSalut sobre l'ús d'alirocumab en el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigota i no familiar) o dislipidèmia mixta. Versió 2. [Internet]. Servei Català de la Salut. 2019. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/alirocumab/acord-CFT-SISCAT-alirocumab.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/alirocumab/acord-CFT-SISCAT-alirocumab.pdf).
201. Lindblad AJ, Kolber MR, Garrison S, Cotton C, Allan GM. Prevention and Management of Cardiovascular Disease Risk in Primary Care: Evidence Review of 12 Key Clinical Questions [Internet]. Alberta College of Family Physicians. 2015 [citat el 4 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGDocumentList/CVD-Risk-Evidence-Review.pdf>.
202. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: A network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011; 104(2):109-24.



203. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004; 126(5):1287-92.
204. Allan GM, Lindblad AJ, Comeau A, Coppola J, Hudson B, Mannarino M, et al. Simplified lipid guidelines: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. *Can Fam Physician*. 2015; 61(10):857-67, e439-50.
205. Kohli P, Waters DD, Nemr R, Arsenault BJ, Messig M, Demicco DA, et al. Risk of new-onset diabetes and cardiovascular risk reduction from high-dose statin therapy in pre-diabetics and non-pre-diabetics: an analysis from TNT and IDEAL. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(4):402-4.
206. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5(1):e000438.
207. Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25(10):1131-49.
208. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, Demicco DA, Kastelein JJP, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: Effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2):148-52.
209. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (1):CD004816.
210. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1):CD005019.
211. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2004; 3(6):547-57.
212. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
213. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: A meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13(1):123.
214. Two new lipid-regulating drugs. *Drug Ther Bull*. 2016; 54(2):18-21.
215. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) en hipercolesterolemia. PT-ALIROCUMAB/V1/22042016 [Internet]. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2016 [citad el 4 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>.
216. Informe de Posicionamiento Terapéutico de evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. PT-EVOLOCUMAB/V1/03032016 [Internet]. Madrid (España): Agencia Es-

- pañola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2016 [citad el 4 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-evolocumab-repatha.pdf?x57200>.
217. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (4):CD011748.
218. De Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-Years. *Diabetes Care*. 2018; 41(2):364-7.
219. Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf*. 2015; 38(6):519-26.
220. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the open-label study of long-term evaluation against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation*. 2014; 129(2):234-43.
221. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):633-43.
222. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1489-99.
223. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care*. 2016; 39(11):1987-95.
224. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(4):229-34.
225. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: The FINAMI Study. *Diabetologia*. 2005; 48(12):2519-24.
226. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: Cross sectional and cohort studies. *Br Med J*. 2002; 324(7343):939-42.
227. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010; 33(9):2004-9.
228. Catalan M, Herreras Z, Pinyol M, Sala-Vila A, Amor AJ, de Groot E, et al. Prevalence by sex of preclinical carotid atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(8):742-8.
229. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(8):1813-21.

230. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15(1):104.
231. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 Individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome the fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009; 32(3):493-8.
232. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011; 6(1):9-20.
233. Natarajan S, Liao Y, Sinha D, Cao G, McGee DL, Lipsitz SR. Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med*. 2005; 165(4):430-5.
234. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc*. 2001;286(4):421-6.
235. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316(7134):823-8.
236. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(5):1292-4.
237. Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J, Serrano Borraz V, Serrano Barragán L, Gracia Giménez R. Variabilidad en la estimación del riesgo coronario en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria*. 2005; 35(1):30-6.
238. Amor AJ, Serra-Mir M, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, et al. Prediction of cardiovascular disease by the Framingham-REGICOR equation in the high-risk PREDIMED cohort: impact of the Mediterranean Diet across different risk strata. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6:e004803.
239. Piniés JA, González-Carril F, Arteagoitia JM, Irigoien I, Altzibar JM, Rodríguez-Murua JL, et al. Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: The Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia*. 2014; 57(11):2324-33.
240. Robinson JG, Stone NJ. Identifying patients for aggressive cholesterol lowering: the risk curve concept. *Am J Cardiol*. 2006; 98(10):1405-8.
241. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: New data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37(12):925-32.
242. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007; 115(4):450-8.

243. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(8):1991-7.
244. Rubiés-Prat J, Reverter JL, Sentí M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993; 16(8):1081-6.
245. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12:156.
246. Zgibor JC, Ruppert K, Orchard TJ, Soedamah-Muthu SS, Fuller J, Chaturvedi N, et al. Development of a coronary heart disease risk prediction model for type 1 diabetes: The Pittsburgh CHD in Type 1 Diabetes Risk Model. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 88(3):314-21.
247. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish Registry Linkage Study. Lehman R, editor. *PLoS Med*. 2012; 9(10):e1001321.
248. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9374):2005-16.
249. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607):117-25.
250. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Supplement 1):S3.
251. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435):685-96.
252. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9364):1149-58.
253. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006; 29(7):1478-85.
254. De Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: A meta-analysis. *Drugs*. 2012; 72:2365-73.

255. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9729):1875-84.
256. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9500):1849-61.
257. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17):1563-74.
258. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9731):2073-81.
259. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas M El, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80:17-28.
260. García-Gil M, Parramon D, Comas-Cufí M, Martí R, Ponjoan A, Alves-Cabratos L, et al. Role of renal function in cardiovascular risk assessment: A retrospective cohort study in a population with low incidence of coronary heart disease. *Prev Med*. 2016; 89:200-6.
261. Salvador-González B, Gil-Terrón N, Cerain-Herrero MJ, Subirana I, Güell-Miró R, Rodríguez-Latre LM, et al. Estimated glomerular filtration rate, cardiovascular events and mortality across age groups among individuals older than 60 years in Southern Europe. *Rev Esp Cardiol*. 2018; 71(6):450-7.
262. Gil-Terrón N, Cerain-Herrero MJ, Subirana I, Rodríguez-Latre LM, Cunillera-Puértolas O, Mestre-Ferrer J, et al. Cardiovascular risk in mild to moderately decreased glomerular filtration rate, diabetes and coronary heart disease in a southern European region. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73(3):212-8.
263. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease [Internet]. Vol. 3, Official Journal of the International Society of Nephrology. 2013 [citat el 5 de juliol de 2020]. Disponible a: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf>.
264. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005; 353(3):238-48.
265. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360(14):1395-407.
266. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011; 377(9784):2181-92.

267. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5):CD007784.
268. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu M, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(10):829-39.
269. Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*. 2007; 370(9602):1829-39.
270. Iversen A, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: Impact of age. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Intern Med*. 2009; 20(2):139-44.
271. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing*. 2010; 39(6):674-80.
272. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(22):2090-9.
273. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, Cutler JA, Alderman M, Black H, et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *J Am Med Assoc*. 2002; 288(23):2998-3007.
274. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *J Am Med Assoc*. 1998; 279(20):1615-22.
275. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359:2195-207.
276. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabratos L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*. 2018; 362:k3359.
277. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(1):37-45.
278. Hilmer S, Gnjjidic D. Statins in older adults. *Aust Prescr*. 2013; 36(3):79-82.
279. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(5):691-700.



280. Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J*. 2008; 29(17):2083-91.
281. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38(10):2652-7.
282. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: The ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177(7):955-65.
283. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age Ageing*. 2015; 44(2):213-8.
284. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997; 157(14):1531-6.
285. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPfrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing*. 2017; 46(4):600-7.
286. Gómez-Huelgas R, Martínez-Sellés M, Formiga F, Alemán Sánchez JJ, Camafort M, Galve E, et al. Tratamiento de los factores de riesgo vascular en el paciente mayor de 80 años. *Med. Clin. (Barc)*. 2014; 143(3):134.e1-134.e11.
287. Molist Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Amblàs Novellas J, Codina Jané C, Gómez-Bastiste X, McIntosh J, et al. Optimizing drug therapy in patients with advanced dementia: A patient-centered approach. *Eur. Geriatr. Med*. 2014; 5(1):66-71.
288. Espauella-Panicot J, Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Amblàs-Novellas J, Solà-Bonada N, et al. Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol*. 2017; 52(5):278-81.
289. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*. 2011; 171(10):923-8.
290. Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Fondón León C, Lobos-Bejarano JM, Martín Rioboó E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria*. 2018; 50(Supl 1):4-28.
291. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics*. 2011; 128(Suppl.5):S213-56.
292. Masana L, Civeira F, Pedro-Botet J, de Castro I, Pocoví M, Plana N, et al. Consenso de expertos sobre la detección y el manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2013; 25(4):182-93.

293. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: Screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335(7620):599.
294. Moráis López A, Lama More RA, Dalmau Serra J, y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr*. 2009; 70(5):488-96.
295. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016; 316(6):625-33.
296. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Masana L. Familial hypercholesterolemia in childhood and adolescents: A hidden reality. *Clínica e Investig en Arterioscler (English Ed)*. 2017; 29(3):129-40.
297. Cortés Rico O, Pallás Alonso CR, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, Esparza Olcina J, Sánchez-Ventura JG, et al. Resumen PAPPS infancia y adolescencia 2016. *Aten Primaria*. 2016; 48(Suppl.1):127-47.
298. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia in Spain: Consensus document. *Semergen*. 2015; 41(1):24-33.
299. American Diabetes Association (ADA). Children and adolescents. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl. 1):S105-13.
300. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; (11):CD006401.
301. Kusters DM, Avis HJ, De Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJP, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014; 312(10):1055-7.
302. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH [Internet]. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). 2017. Disponible a: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones\\_Metabolicas\\_y\\_RCV\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf).
303. Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (12):CD002128.
304. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9629):1999-2012.
305. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med*. 2013; 46(1):81-95.



306. Stephen C, McInnes S, Halcomb E. The feasibility and acceptability of nurse-led chronic disease management interventions in primary care: An integrative review. *J Adv Nurs*. 2018; 74(2):279-88.
307. Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, Nieuwlaat R, Haynes RB, Huffman MD. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*. 2018; 104(15):1238-43.
308. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - full report. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(2):129-69.
309. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012; 10(4):264-71.
310. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21(4):464-74.
311. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin therapy: Review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016; 32(6):631-9.

# Bibliografia dels annexos

- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. *Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Osteba; 2017. [Internet]. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Disponible a: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_567\\_Lipidos\\_Osteba\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf).
- Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease (SIGN 149) [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2017. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/sign-149-risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease>.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, John Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(39):2999-3058.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25):E1046-81.
- Díez, JM; Barceló Colomer, E; Ciurana Misol, R; Franzi Sisó, A; García Cerdán, MR; Ríos Rodríguez, MA; Ramos Blanes, R; Solanas Saura, P; Vilaseca Canals, J. *Colesterol i risc coronari*. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2009. [Internet] Guies de pràctica clínica i material docent, núm. 1. Disponible a: <http://ics.gencat.cat/ca/assistencia/coneixement-assistencial/guies-de-practica-clinica>.
- Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador para profesionales sanitarios. Fitxes tècniques. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>.
- Drug Interactions. UpToDate. Waltham, MA (US); [Internet] 2020. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/search>.

